

THEREZA CHRISTINA MONTEIRO DE LIMA NOGUEIRA

# Implicações comportamentais do uso crônico de difenilhidantoína

Dissertação apresentada ao  
Instituto de Ciências Biomédicas da  
Universidade de São Paulo,  
Departamento de Fisiologia e Farmacologia,  
para obtenção do título de Mestre.

SÃO PAULO

1979

FICHA CATALOGRÁFICA

(Preparada pela Biblioteca do Instituto de  
Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo)

Nogueira, Thereza Christina Monteiro de Lima.  
Implicações comportamentais do uso crônico de difenil  
hidantoína / Thereza Christina Monteiro de Lima No-  
gueira. — São Paulo, 1979.

Bibliografia.

Dissertação (mestrado)—Instituto de Ciências Biomé-  
dicas da Universidade de São Paulo. Departamento de  
Fisiologia e Farmacologia.

Orientador: João Palermo Neto.

Unitermos: 1. Difenilhidantoína 2. Anticonvulsivan-  
tes 3. Supersensibilidade 4. Convulsões 5. Plas-  
ticidade neural

USP/ICB-12/79

Ao

JOSE CARLOS

pelo amor, compreensão e estímulo

Aos meus pais

EDMUNDO E MERINA

pelo amor, sacrifício e apoio

Ao Orientador

JOÃO PALERMO NETO

pelo exemplo, confiança e liberdade

Ao

GILES, HELENICE E MARTHA

pela amizade e entusiasmo

Agradeço aos

Professor Doutor FERNANDO VARELA DE CARVALHO

Professor Doutor SÉRGIO DE MORAES

Professor Doutor FERNANDO SOGORB SANCHES

Professora Doutora PAULINA SANNOMIYA

HELENICE DE SOUZA

MARIA MARTHA BERNARDI

MARIA ANGÉLICA MONTEIRO DE LIMA

MAURICIO PAK TSIN LIN

LEDA MARIA CUMMINGS

CHRISTIANO CUMMINGS

JANICE MARIA PIRES

ELZA ATHANÁZIO BERNARDINI

e a todos aqueles que de uma forma ou outra participaram  
na realização deste trabalho.

Agradeço ao Prof. Dr. JÚLIO DA MOTTA SINGER e aos estagiários do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo, pela cooperação na elaboração da análise estatística deste trabalho.



O presente trabalho foi realizado nos Laborat6rios da Disciplina da Terap6utica Cl6nica do Departamento de Patologia e Cl6nica M6dicas da Faculdade de Medicina Veterin6ria e Zootecnia da Universidade de S6o Paulo.

Este trabalho recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, processo nº 77/1182, a quem agradecemos.

# I N D I C E

	pāgs.
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. OBJETIVOS .....	18
3. MATERIAL E MÉTODOS	
3.1. Animais .....	20
3.2. Drogas .....	21
3.3. Tratamentos .....	23
3.4. Aparelhos	
3.4.1. Campo-aberto .....	25
3.4.2. Caixa de estimulação audiogênica .....	25
3.4.3. Estimulador de eletrochoque transcorneal .....	25
3.4.4. Caixa para observação de convulsões .....	26
3.5. Delineamento experimental	
3.5.1. EXPERIMENTO 1 .....	26
3.5.2. EXPERIMENTO 2 .....	29
3.5.3. EXPERIMENTO 3 .....	32
3.5.4. EXPERIMENTO 4 .....	33
3.5.5. EXPERIMENTO 5 .....	34
3.5.6. EXPERIMENTO 6 .....	35
3.5.7. EXPERIMENTO 7 .....	36
3.5.8. EXPERIMENTO 8 .....	37
3.6. Análise estatística	
3.6.1. Campo-aberto .....	38
3.6.2. Convulsões por som, eletrochoque transcorneal máximo e ácido 3-mercaptopropiônico, peso corporal e das glândulas adrenais .....	42

3.6.3. Convulsões por pentilenotetrazol e picrotoxina . 43

4. RESULTADOS

4.1. EXPERIMENTO 1 .....	44
4.2. EXPERIMENTO 2 .....	67
4.3. EXPERIMENTO 3 .....	67
4.4. EXPERIMENTO 4 .....	73
4.5. EXPERIMENTO 5 .....	80
4.6. EXPERIMENTO 6 .....	83
4.7. EXPERIMENTO 7 .....	86
4.8. EXPERIMENTO 8 .....	88

5. DISCUSSÃO ..... 91

6. CONCLUSÕES .....110

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....112

## 1. INTRODUÇÃO.

## 1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma manifestação patológica do Sistema Nervoso Central (SNC), que se caracteriza pela ocorrência de crises, isto é, por distúrbios crônicos e frequentes da consciência, associadas ou não a convulsões. Em sua terapêutica são empregadas, cronicamente, drogas específicas anticonvulsivantes; dentre estas, a difenilhidantoína. O uso crônico, de forma análoga ao que ocorre com outras drogas psicotrópicas, acarreta alterações de ordem comportamental (TOMAN, 1970; RASMUSSEN & KRISTENSEN, 1977). Essas alterações comportamentais, assim como os mecanismos de ação dessas drogas, não foram, até o momento, elucidados. Deste modo, o estudo das mesmas, poderá não só conduzir a um melhor entendimento acerca dos mecanismos de ação das drogas anticonvulsivantes, e em especial da difenilhidantoína, como também proporcionar um emprego clínico que além de útil, seja seguro.

A este respeito, a difenilhidantoína (Dilantin, fenitoína; geralmente abreviada como DPH) tem sido empregada a muitos anos no tratamento da epilepsia do tipo "grande mal" e "focal" (MERRITT & PUTNAM, 1938), sendo, na clínica médica, a droga de escolha para essas convulsões.

Sua ação antiepiléptica é exercida sem causar, em doses terapêuticas, depressão do SNC, embora existam algumas evidências de que possa ter eficácia como agente tranquilizante (FINK & SWINYARD, 1962; IDESTRÖM et alii, 1972). De fato, a DPH já foi utilizada com sucesso em pacientes psiquiátricos não epiléticos (KALINOWSKY, 1942; FREYHAN, 1945). Atua, ao que parece, modificando o padrão das crises máximas (tônico - clônicas) induzidas por eletrochoque supramáximo em animais, tendo ação estabilizadora sobre o potencial limiar da membrana neuronal, uma vez que altera a permeabilidade desta ao sódio, promovendo

vendo, principalmente, a saída deste íon; por outro lado, altera também a permeabilidade desta ao cálcio (WOODBURY & FINGL, 1975). Assim agindo, a DPH abole a fase tônica das convulsões máximas, não elevando o limiar nem antagonizando as convulsões induzidas quimicamente; diminui as descargas mono e polissinápticas, reduzindo primariamente o espalhamento cortical da descarga convulsiva, através de um efeito de redução na potenciação pós-tetânica (WOODBURY & ESPLIN, 1959). A descarga convulsiva de um foco primário, no entanto, não é suprimida, bem como a projeção do mesmo no diencéfalo (MORRELL et alii, 1959). Este fato, parece ser significativo, particularmente, para sua ação clínica, uma vez que se correlaciona positivamente com a observação de que pacientes em terapia com DPH tem completa remissão não só da convulsão do tipo "grande mal", como também de vários distúrbios convulsivos menores, exceto os do tipo "pequeno mal"; a DPH não abole, no entanto, a aura sensorial e outros sinais prodromiais (WOODBURY & KEMP, 1971).

Em adição, tem sido especulado que o efeito anti-espalhamento seja resultante de sua capacidade de bloquear a potenciação pós-tetânica, inibindo o recrutamento das células adjacentes ao foco, não afetando, no entanto, o mesmo; esta capacidade dever-se-ia a uma estimulação da bomba sódio-potássio, através de uma ação na ATPase de membrana, parte integrante desta bomba (FESTOFF & APPEL, 1968). Sem dúvida, todos esses fatos estão intimamente relacionados ao conhecido efeito da DPH em estabilizar membranas, particularmente quando estas estão hiperexcitáveis (WARD, 1969; FREEMAN & LIETMAN, 1973; WOODBURY & FINGL, 1975).

As manifestações tóxicas do uso crônico de DPH tem sido documentadas por vários autores. Seus efeitos tóxicos no Sistema Nervoso Periférico, como hiperplasia gengival e hipertricrose tem sido descritos (MORRELL et alii, 1958; NORRIS

et alii, 1964; LOVELACE & HORWITZ, 1968; FREEMAN & LIETMAN, 1970; KUTT & LOUIS, 1972; ANDREW et alii, 1974 ; JEAVONS, 1976). Entre os principais efeitos tóxicos centrais destacam-se os sinais vestibulares, como nistagmo, vertigem e diplopia ( TOMAN, 1970; GARRETSON, 1972; PLAA, 1975; RASMUSSEN & KRISTENSEN, 1977); os distúrbios posturais, como ataxia e rigidez de descerebração (TOMAN, 1970; PLAA, 1975; RASMUSSEN & KRISTENSEN, 1977); as encefalopatias (CULVER & VERNADAKIS, 1979), com mudanças nos padrões convulsivos e aumento na frequência de convulsões (LEVY & FENICHEL, 1965 ; NIERDERMEYER et alii, 1970); algumas mudanças comportamentais, como confusão, alucinação e hiperatividade (TOMAN, 1970; RASMUSSEN & KRISTENSEN, 1977); distúrbios de movimentos involuntários, incluindo não só a coreoatetose e as discinesias orofaciais, como também as discinesias tardias ou síndromes buco-linguo-mastigatórias, além de outros distúrbios de movimentos, como distonias, hemibalismo e convulsões mioclônicas (SHUTTEWORD et alii, 1974; CHADWICK et alii, 1976; ELLIOTT et alii, 1977; LÜDHORF & LUND, 1977; RASMUSSEN & KRISTENSEN , 1977); finalmente, uma depressão geral do SNC levando à morte, já foi também descrita (TENCKHOFF et alii, 1968; PLAA, 1975).

As reações indesejáveis de drogas que possuem propriedades psicotrópicas no Sistema Nervoso podem mimetizar os sinais e sintomas de alguns síndromes neurológicos conhecidos. Elas podem ser causadas por qualquer rompimento na função neuronal normal induzido pela droga. Dentre estas reações encontramos com frequência os síndromes extrapiramidais como distonia, Parkinsonismo, acatisia e discinesia tardia , que podem ser resultantes de um desbalanço entre os sistemas colinérgico -dopaminérgico, o que alteraria a função motora normal (SOVNER & DI MASCIO, 1978). Esse desbalanço por sua vez, poderia ser decorrente de um fenômeno de supersensibilidade em um desses sistemas, em particular, o dopaminérgico (KLAWANS & RUBOVITS, 1972).



Embora essas evidências clínicas e experimentais indiquem o desenvolvimento de um fenômeno de supersensibilidade central, induzido pela administração prolongada de DPH, fato que pode ser de extrema importância clínica, pouca importância, na verdade, tem sido dada a estes estudos, apesar dos vários relatos de distúrbios neurológicos observados em pacientes epilêpticos. De fato, uma hipercinesia incontável é um sintoma frequente do uso crônico de DPH, que desaparece com a retirada do tratamento (SHUTTEWORD et alii, 1974; CHADWICK et alii, 1976; ELLIOTT et alii, 1977; LÜHDORF & LUND, 1977; RASMUSSEN & KRISTENSEN, 1977). Essa hipercinesia não é diferenciada não só daquelas que são induzidas pelo uso crônico de neurolépticos, como das que ocorrem em pacientes Parkinsonianos tratados com L-DOPA. Embora, o mecanismo através do qual a DPH induz esse síndrome seja ainda desconhecido, parece razoável assumir uma explicação pato-anatomo-bioquímica comum para essas síndromes. Assim, é sensato assumir que se devam à disfunção dos gânglios da base do cérebro, uma vez que essas síndromes estão claramente relacionados com uma supersensibilidade desenvolvida nos mesmos (KLAWANS & RUBOVITS, 1972; KLAWANS, 1973). Este fato pode ser verdadeiro, uma vez que KOKENGE et alii (1965) demonstraram ser a concentração de DPH maior nestes locais que nos hemisférios cerebrais. Em adição, existem algumas evidências de que a DPH pode possuir propriedades farmacológicas semelhantes à dos neurolépticos, uma vez que reduz a resposta terapêutica à L-DOPA na doença de Parkinson em homens, e inibe o rodar induzido por agonistas dopaminérgicos em roedores com lesões unilaterais nigroestriatais (MENDEZ et alii, 1975). Por outro lado, inibe não só a estereotipia produzida pela apomorfina em ratos (ELLIOTT et alii, 1977; DE LIMA & PALERMO NETO, 1979), como também a atividade locomotora de camundongos reserpinizados e tratados com apomorfina (ELLIOTT et alii, 1977). Estes efeitos sugerem para a DPH uma ação bloqueadora de receptores dopaminérgicos. Estudos

bioquímicos, porém, não tem confirmado essa ação (ELLIOTT et alii, 1977).

Embora pareça razoável assumir que a DPH exerça algum(ns) efeito(s) nos sistemas dopaminérgicos centrais, a natureza dessa(s) ação(ões) complexa(s) e não foi(ram) esclarecida(s). A este respeito, sabe-se da existência de dois ou mais tipos de receptores dopaminérgicos centrais (COSTALL & NAYLOR, 1975; COOLS & VAN ROSSUM, 1976) o que pode ser importante para a caracterização dos efeitos da DPH, uma vez que uma eventual ação preferencial da mesma em um destes tipos de receptores dopaminérgicos, poderia ser responsável pela produção das manifestações extrapiramidais. Alternativamente, a DPH poderia agir em outros sistemas neuronais não dopaminérgicos e, desta forma, mimetizar alguns dos efeitos dos bloqueadores de receptores dopaminérgicos. Neste contexto, a modulação da função estriatal pelos sistemas neuronais GABAminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos deve ser considerada, pois sabe-se que os síndromes hipercinéticos podem ser severamente influenciados tanto pela atividade colinérgica como pela serotoninérgica, no corpo estriado. De fato, o aumento da atividade colinérgica inibe a hipercinesia (KLAWANS & RUBOVITS, 1972), enquanto que idêntico procedimento no sistema serotoninérgico a agrava (BIRKMAYER et alii, 1975) ou, conversamente, a reduz (CHASE, 1972; KLAWANS et alii, 1977). O mecanismo pelo qual a DPH atua nesse sistema complexo de balanço não é conhecido até o momento.

Sabe-se que após o término da administração crônica da DPH ocorre um aumento significativo na atividade convulsiva generalizada de ratos com epilepsia experimental induzida por cobalto (CRAIG et alii, 1976). Por outro lado, a DPH é inefetiva não só em proteger as convulsões da abstinência barbitúrica (ESSIG & CARTER, 1962; OKAMOTO et alii, 1977), como também naquelas que ocorrem após a retirada abrupta do álcool etílico.

lico (OKAMOTO et alii, 1977); neste particular, incrementa sensivelmente a severidade dessas convulsões, piorando os sinais de abstinência e aumentando a mortalidade dos animais privados das respectivas drogas (OKAMOTO et alii, 1977).

O aparecimento de sinais indicativos de provável supersensibilidade central à DPH tem sido descrito tanto durante a administração como após a retirada do tratamento crônico com a mesma (NIERDERMEYER et alii, 1970; CRAIG et alii, 1976; LÜDHORF & LUND, 1977; RASMUSSEN & KRISTENSEN, 1977). Este fato parece ser contraditório, uma vez que este fenômeno tem sido classicamente relacionado com a privação abrupta de drogas, usadas cronicamente (CANNON, 1939). A este respeito, sabe-se que durante o tratamento com alguns anticonvulsivantes, entre eles a DPH, os pacientes necessitam de aumento gradativo nas doses dessas drogas, o que sugere, fortemente, o desenvolvimento de tolerância (GOODMAN & GILMAN, 1958; WOODBURY & FINGL, 1975). Essa tolerância que foi também observada experimentalmente para a DPH, através de mudanças nos limiares para convulsões induzidas por eletrochoque e pentilenotetrazol (DE SALVA, 1956; FREY & KAMPMANN, 1965), poderia ser do tipo funcional, isto é, ocorreria através de uma adaptação neuronal central ao acúmulo da droga no organismo, que incluiria mudanças nas propriedades e funções do tecido alvo, que desta forma ficaria menos sensível ao mesmo grau de exposição à droga (BELKNAP et alii, 1977), fato já correlacionado com uma supersensibilidade central (COLLIER, 1966, 1968). No entanto, fato importante é que uma tolerância metabólica não pode ser excluída, uma vez que a droga sendo metabolizada pelo fígado poderia induzir a formação de enzimas responsáveis pela sua degradação (WOODBURY & KEMP, 1971).

O fenômeno de supersensibilidade merece a atenção que tem recebido ultimamente, por ter sido envolvido em diversos fenômenos fisiopatológicos como a discinesia tardia,

que ocorre após a redução na dose ou retirada abrupta de drogas neurolépticas, empregadas prolongadamente (KLAWANS & RUBOVITS, 1972; GERLACH et alii, 1974; CARLSON & EIBERGEN, 1976; CARLSON, 1977; COYLE et alii, 1977; GERLACH, 1977; DAVIS et alii, 1978; LAVY et alii, 1978). Como apontado anteriormente, a supersensibilidade de sistemas neuronais dopaminérgicos centrais, secundária ao bloqueio prolongado dos receptores desses sistemas, tem sido aventada como o possível mecanismo para os efeitos colaterais extrapiramidais dos neurolépticos, que se refletem através de uma variedade de movimentos coreiformes involuntários anormais (KLAWANS & RUBOVITS, 1972; CRANE, 1973; KLAWANS, 1973; SAYERS et alii, 1976). Em adição, o estudo de correlações clínico-farmacológicas tem mostrado existir uma correlação positiva entre a severidade da sintomatologia da doença de Parkinson e a responsividade dos pacientes do tratamento com L-DOPA, sugerindo, pois, que na doença de Parkinson os receptores dopaminérgicos da área nigro-estriatal tornar-se-iam supersensíveis à dopamina endógena (HORNYKIEWICZ, 1975; LLOYD & HORNYKIEWICZ, 1977; DAVIS et alii, 1978). Assim, o fenômeno de supersensibilidade tem sido encarado como parte das mudanças compensatórias desencadeadas pela extensa perda da inervação dopaminérgica do corpo estriado no doente de Parkinson.

Por outro lado, na "coreia de Huntington" tem se observado uma redução na densidade dos receptores dopaminérgicos nos gânglios da base, fato que parece indicar ser essa a causa das desordens motoras extrapiramidais observadas nesta patologia (REISINE et alii, 1977). Outros fenômenos nos quais a supersensibilidade parece estar, direta ou indiretamente, envolvida nos seus mecanismos básicos são a tolerância a certas drogas hipotensivas (BOURA & GREEN, 1962); as respostas idiossincráticas a drogas em indivíduos com lesões cerebrais; os fenômenos eletrofisiológicos e perceptuais, após deprivação sensorial

prolongada (HERON, 1961); a recuperação do choque espinhal (CANNON & ROSENBLUETH, 1949); a restituição da função após lesões cerebrais (CANNON & ROSENBLUETH, 1949), e a epilepsia focal, como resultante de um isolamento patológico de certos neurônios (CANNON & ROSENBLUETH, 1949; ECHLIN, 1959)

Sabe-se que a interrupção crônica da transmissão sináptica, tanto no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) como no SNC, por meios cirúrgicos ou farmacológicos (como a administração crônica de drogas), pode resultar num aumento da resposta, isto é, em uma supersensibilidade, dos órgãos periféricos ou do SNC, respectivamente, à subsequente administração do correspondente neurotransmissor, precursores do neurotransmissor ou, por vezes, de outras substâncias agonistas nesses receptores (CANNON, 1939).

No SNA este fenômeno tem sido bem caracterizado em diversos tecidos e por diversas metodologias de desnervação (FLEMING, 1976). Assim, a desnervação cirúrgica de órgãos, inervados colinérgica ou adrenérgicamente, leva ao desenvolvimento de supersensibilidade, tendo sido este fenômeno observado por diversos autores (EMMELIN, 1959, 1961; FLEMING, 1963<sup>a</sup>; TRENDLENBURG, 1963<sup>a</sup>, 1963<sup>b</sup>; LANGER et alii, 1967; WESTFALL et alii, 1975). TRENDLENBURG, (1963<sup>a</sup>, 1963<sup>b</sup>) descreveu a indução de supersensibilidade por métodos cirúrgicos, entre os quais a secção neural pré-ganglionar, as lesões ganglionares e a secção neural periférica. O mesmo fenômeno foi observado com o uso de drogas que bloqueiam o impulso neural interferindo desta forma, com o armazenamento, liberação e/ou ação dos neurotransmissores, isto é, com a transmissão sináptica (EMMELIN, 1959; 1961; TRENDLENBURG & WEINER, 1962). As evidências indicam que tal bloqueio produz um estado de sensibilidade aumentada nos vários órgãos efetores, fato que se manifesta por um deslocamento à esquerda da curva dose-resposta às substâncias agonistas destes receptores, antes

bloqueados (TRENDELENBURG, 1963<sup>a</sup>, 1966; LANGER et alii, 1967).

Dois tipos de componentes de supersensibilidade são distinguíveis após a desnervação cirúrgica ( LANGER & TRENDELENBURG, 1966; LANGER et alii, 1967). Um componente é do tipo "pré-juncional", e se desenvolve rapidamente durante os primeiros dias após a desnervação, tendo um alto grau de especificidade à noradrenalina e a outras aminas simpatomiméticas . O segundo é do tipo "pós-juncional", desenvolvendo-se lentamente com o tempo e não sendo específico aos agonistas. O termo " pré sináptico" foi induzido por TRENDELENBURG (1963<sup>a</sup>, 1966) para distinguir o primeiro do segundo componente da supersensibilidade por desnervação, que seria o "pós-juncional" ou "pós-sináptico".

A supersensibilidade pré-sináptica dever-se-ia à perda da captação de noradrenalina pelas vesículas na terminação pré-sináptica, resultante da degeneração dos nervos adrenérgicos. Desta forma, a concentração de agonista que alcança os receptores do órgão efector é assim aumentada, levando a uma resposta maior, uma vez que tudo indica ser a captação neuronal o principal mecanismo de inativação da noradrenalina (TRENDELENBURG, 1966; LANGER et alii, 1967 ; LANGER & TRENDELENBURG, 1969). Por outro lado, o componente "pós-juncional" da supersensibilidade poderia ser decorrente de diferentes mecanismos celulares ao nível do órgão efector. Estes mecanismos incluiriam um ou mais dos seguintes processos: mudanças nos receptores, como aumento do número destes; mudanças nas propriedades elétricas da membrana, como redução no potencial de repouso da membrana; mudanças na passagem iônica celular, como permeabilidade alterada ao sódio, potássio e/ou cálcio e ligação alterada do cálcio à célula; mudanças bioquímicas, como no sistema da adenilciclase, e do ATP, e mudanças morfológicas na ultra-estrutura celular (FLEMING, 1963<sup>b</sup>, 1972, 1976; LANGER & TRENDELENBURG, 1968 ;

NAHORSKI, 1975). Estes mecanismos dependeriam da célula efetora, particularmente envolvida, uma vez que a sensibilidade normal varia, provavelmente, de tecido para tecido, dependendo, este fato, não só do grau de regulação neural que normalmente recebe este tecido, como também da extensão das mudanças nele provocadas.

É provável que a maioria das células excitáveis tenham um sistema de retro-alimentação interna, que permita ajustar a sensibilidade das mesmas para mais ou para menos na tentativa de compensar as mudanças crônicas produzidas no nível do estímulo recebido. FLEMING (1972), sugeriu uma modificação da "lei de desnervação" proposta por CANNON (1939), que fica assim enunciada: "Quando a atividade nervosa funcional é aumentada ou diminuída (cirúrgica, fisiológica, patológica ou farmacologicamente) a sensibilidade dos efetores distais a qualquer processo que inicia uma resposta no efector é, geralmente, modificada na direção que compensa o influxo neural alterado". Neste particular, o fator controlador específico na regulação da sensibilidade da célula efetora pela inervação poderia ser uma substância trófica liberada pelo nervo (GUTH, 1968), o nível de atividade das células efetoras de "per se" (SHARPLESS, 1975), ou o próprio neurotransmissor (FLEMING, 1976).

Apesar dos inúmeros problemas encontrados para testar a hipótese da existência de supersensibilidade no Sistema Nervoso Central, devido à grande complexidade do encéfalo (IVERSEN & CREESE, 1975; SHARPLESS, 1975), o desenvolvimento desse fenômeno tem sido demonstrado. Entre as primeiras preparações empregadas para tal, está o córtex cerebral isolado. Assim, duas a três semanas após a desnervação cirúrgica, o córtex cerebral de gato torna-se não só mais susceptível à atividade epileptiforme induzida por estimulação elétrica direta, como também capaz de sustentar pós-descargas epileptiformes por longos períodos (SHARPLESS & JAFFE, 1966; SHARPLESS & HALPERN, 1962).

A este fenômeno SHARPLESS (1964) denominou supersensibilidade por "desuso", sugerindo ser esta semelhante àquela "pós - juncional", descrita por TRENDELENBURG (1966). Quaisquer que sejam as modificações morfológicas ou bioquímicas responsáveis no córtex, cronicamente isolado, pela susceptibilidade aumentada às convulsões, o "desuso" é fator essencial necessário para que essas mudanças ocorram.

Assim, o conceito de supersensibilidade de receptores parece bem estabelecido no SNC através de estudos comportamentais (GIANUTSOS et alii, 1974; TARSY & BALDESSARINI 1974; UNGERSTEDT, 1974), eletro-fisiológicos (UNGERSTEDT et alii, 1975) e bioquímicos (FUXE et alii, 1975; BAUDRY et alii, 1976). Na verdade, tem sido mostrado repetidamente que um estado de responsividade aumentada às catecolaminas desenvolve-se quando a transmissão catecolaminérgica é impedida por desnervação (THORNBURG & MOORE, 1975; UNGERSTEDT et alii, 1975), por diminuição da liberação de transmissor (KALISHER et alii, 1973) ou por bloqueio crônico dos receptores (FRIEDMAN et alii, 1969; TARSY & BALDESSARINI, 1973; GIANUTSOS et alii, 1974). Esse fenômeno tem sido caracterizado para sistemas noradrenérgicos (STOLK & RECH, 1968; DOMINIC & MOORE, 1969; BEUTHIN et alii, 1972; FRENCH & PALMER, 1973; HUANG et alii, 1973; KALISHER et alii, 1973; SEGAL & BLOOM, 1974; DUNSTAN & JACKSON, 1976; SEGAL & GEYER, 1976), colinérgicos (FRIEDMAN et alii, 1969; WAHLSTROM & EKWALL, 1976) e dopaminérgicos (FELTZ & DE CHAMPLAIN, 1972; GIANUTSOS et alii, 1974; THORNBURG & MOORE, 1975; CHRISTENSEN et alii, 1976; COSTALL et alii, 1976; HERMANN et alii, 1976; SAYERS et alii, 1976; MARTRES et alii, 1977; CHOI & ROTH, 1978; LAVY et alii, 1978; TABAKOFF et alii, 1978; TUFIK et alii, 1978).

Entre diversos trabalhos pode-se citar alguns estudos farmacológicos em comportamento animal, como o pré-tratamento crônico de camundongos e ratos com alfa-metil-paratirosina ou reserpina, que levam a um aumento de atividade loco



motora desses animais em resposta à aplicação de anfetamina, em comparação a animais controles, sem pré-tratamento, e tratados também com anfetamina (STOLK & RECH, 1968; DOMINIC & MOORE, 1969; BEUTHIN et alii, 1972; MOORE & THORNBURG, 1975). Embora esses estudos sejam interpretados a favor da ocorrência de supersensibilidade por "desuso" de receptores catecolaminérgicos, o uso de anfetamina, que possui inúmeras outras ações, pode levar a conclusões errôneas. Por esta razão, é preferível, para melhor observação, o uso de uma droga que aja diretamente em receptores pós-sinápticos como, por exemplo, a apomorfina. Esta droga tem sido postulada como um agonista dopaminérgico direto (ANDÉN et alii, 1967; ERNST, 1967; UNGERSTEDT, 1971; BUNNEY et alii, 1973), que induz comportamento estereotipado (TARSY & BALDESSARINI, 1973) e comportamento agressivo (SENAULT, 1970), podendo, desta forma, ser útil para o estudo comportamental da supersensibilidade central. De fato, a retirada abrupta de haloperidol, conhecido bloqueador dopaminérgico (JANSSEN, 1967; ANDÉN & FUXE, 1971), após sua administração crônica, parece resultar em supersensibilidade desses receptores. Esse fenômeno, produzido pela butirofenona, manifesta-se pelo aparecimento de este reotipia e agressão, após a administração de pequenas doses de apomorfina, isto é, menores que aquelas necessárias para produção de tais comportamentos em animais controles, ou seja, que não foram pré-tratados cronicamente com o haloperidol (GIANUTSOS et alii, 1974; THORNBURG & MOORE, 1975; EIBERGEN & CARLSON, 1976; HYTELL & MOLLER-NIELSEN, 1976; SAYERS et alii, 1976). A este respeito, BERNARDI & PALERMO NETO (1979) observaram um aumento na atividade geral de ratos após a retirada abrupta de haloperidol, administrado cronicamente. Os autores sugeriram ser este consequente de um quadro de supersensibilidade de receptores dopaminérgicos no SNC, o que não ocorria quando da retirada progressiva da droga em questão. De fato, DE SOUZA (1979) observou um significativo desvio à esquerda da curva dose-resposta à apomor

final em ratos, 48 horas após a retirada abrupta de idêntico tratamento crônico com haloperidol, este fato confirma a presença de supersensibilidade de sistemas dopaminérgicos centrais. O pré-tratamento crônico com outros neurolépticos, como a clorpromazina e a loxapina, leva a resultados semelhantes, respectivamente, em cobaias e ratos (KLAWANS & RUBOVITS, 1972; SAYERS et alii, 1976).

Do que foi exposto depreende-se que os organismos são capazes de se adaptar às mudanças do meio ambiente, como, por exemplo, a presença de moléculas estranhas, como as drogas (HILL & BANGHAM, 1975).

De fato, existe uma estreita correlação entre a sensibilidade exacerbada dos órgãos efetores, sujeitos a um prolongado bloqueio farmacológico, e o síndrome de abstinência observado após a remoção abrupta da administração crônica de drogas depressoras do SNC, como morfina e sedativos-hipnóticos, como o etanol e os barbitúricos (SHARPLESS, 1964, 1969, 1975; COLLIER, 1966, 1968). A administração crônica dessas drogas parece levar às mudanças adaptativas nos mecanismos neurofisiológicos normais dos organismos, em uma direção e intensidade tal, que compense, funcionalmente, a ação da droga (tolerância), levando à hiperexcitabilidade quando da retirada da mesma (dependência física). Não foi possível, no entanto, identificar, até o momento, o sítio primário dessas mudanças adaptativas, sendo que o aparecimento dos sintomas e sinais de abstinência dependem não só da proporção do decaimento dos processos adaptativos como também da eliminação da droga de seus sítios de ação (KALANT et alii, 1971).

Como observado por vários revisores (JAFFE, 1965; KALANT et alii, 1971; MENDELSON, 1971) a maioria das teorias propostas na literatura para explicar o desenvolvimento de tolerância e dependência física implicam em um modelo homeostático. Du

rante o uso crônico da droga, certos mecanismos se desenrolam no SNC, restaurando parcial, ou totalmente, o funcionamento normal dos sistemas neuronais previamente deprimidos pela droga (aquisição de tolerância funcional). Quando se retira a droga, esses mecanismos inicialmente compensatórios, e observados como tolerância funcional, tornam-se agora "super-compensatórios", levando à manifestações do síndrome de abstinência.

Teoricamente, as drogas que agem em diferentes sítios ou ocupam diferentes receptores poderiam produzir o mesmo fenômeno de abstinência por causarem, direta ou indiretamente, uma diminuição no fluxo de impulsos ao longo das mesmas vias nervosas. Assim, a igualdade encontrada no síndrome de abstinência induzido por agentes quimicamente diferentes, como etanol, barbitúricos, meprobamato, paraldeídos, clordiazepóxido, fenotiazinas e analgésicos narcóticos, bem como a capacidade desses agentes de substituírem-se uns aos outros na supressão do fenômeno de abstinência específica (dependência cruzada), poderia ser atribuída à depressão da atividade nervosa nas mesmas vias centrais (NORTON, 1970). Parece não ser necessário, pois, que as drogas ocupem os mesmos receptores, ou que interfiram com a maquinaria celular do mesmo modo (SHARPLESS, 1975). Entretanto, deve-se ser cauteloso nas generalizações de processos induzidos por drogas de grupos farmacológicos diferentes, pois, mecanismos de ação distintos podem estar envolvidos, em adição, aos que são comuns.

Até pouco tempo atrás acreditava-se que o Sistema Nervoso era estabelecido de determinado modo durante o desenvolvimento do organismo, e que, uma vez formado, as mudanças que ocorriam em seus circuitos eram decorrentes apenas das perdas neuronais. Esse conceito de um Sistema Nervoso altamente estático e imutável impôs, por muito tempo, limitações não só ao entendimento da plasticidade comportamental dos organismos,

como também dos fenômenos como a recuperação de funções após ocorrência de danos. Achados recentes, entretanto, mostram de forma inequívoca que os circuitos neuronais são altamente adaptáveis, tanto ao nível estrutural quanto ao funcional, mesmo no Sistema Nervoso já maduro (COTMAN, 1978). De fato, em resposta a perturbações internas, tais como lesões, ou externas, como ambientes alterados durante o desenvolvimento, os circuitos neuronais reorganizam-se ativamente pela formação de novas sinapses, ou por quaisquer outros mecanismos plásticos estruturais e / ou funcionais, de modo a manter as condições de homeostasia.

A este respeito, cada resposta plástica deve ser examinada e entendida sempre à luz de sua função, e da estrutura e química do sistema na qual ocorre. De modo geral, a experiência mostra que as mudanças estruturais e funcionais mais drásticas, e mais universais, são as que ocorrem em resposta à desnervação parcial ou total das estruturas. Dentre as mudanças estruturais citamos, como exemplo, o brotamento axonal e a sinaptogênese reativa, que parece ocorrer em todos os níveis do neurônio (MERRIL & WALL, 1978).

Assim, o SNC, em particular, não é mais considerado um sistema fixo com poucas possibilidades de promover processos de reparação. Alguns estudos (RAISSMANN, 1970) indicam que o dano de um dado grupo de neurônios, numa determinada área, pode levar à substituição deste por outros sistemas neuronais intactos, de maneira semelhante à reinervação colateral que ocorre no músculo esquelético. Desta forma, após o dano e/ou degeneração de sinapses, pode haver recuperação do influxo neuronal pelas conexões sinápticas remanescentes. Isto pode ser resultado de um ou de um número de grupo(s) de neurônio(s) que possuem aferência comum sobre uma mesma célula, ou um dado grupo de células, ou, conversamente, de um grupo de aferência totalmente diferentes naquela célula ou área. Assim, aferências

previamente inibitórias podem ser transformadas em excitatórias (FREEMAN & LIETMAN, 1973), como também proposto por PALERMO NETO (1979). Este autor, sugeriu que durante o desenvolvimento de tolerância e/ou dependência ao barbitol sódico em ratos, haveria no Sistema Nervoso Central dos mesmos uma interconversão funcional dos adrenoceptores beta em alfa, em consequente diminuição dos processos inibitórios mediados pelos adrenoceptores beta, e aumento dos processos excitatórios mediados pelos adrenoceptores alfa. Este fato permitiria a adaptação funcional do SNC à presença da droga depressora e, desta forma, permitiria a manutenção da homeostasia.

Outros estudos (ORKAND, 1970), também mostram um papel potencial das células gliais na manutenção do impulso químico apropriado para a função neuronal. Assim, a gliose observada numa área de lesão cerebral, pode resultar em células gliais anormais, alterando as funções dos neurônios normais remanescentes ou as suas interconexões.

As propriedades plásticas do Sistema Nervoso como um todo podem também, ser visualizados por processos como aprendizado, habituação, regeneração, recuperação de uma função e fenômenos semelhantes no Sistema Nervoso adulto. Aceita-se, de um modo geral, que o "uso" reduza, e o "desuso" aumente a potência dos processos excitatórios responsáveis pela transmissão sináptica no Sistema Nervoso Periférico e Central, sendo o termo "uso" empregado como sinônimo de "atividade de células efectoras". Assim, praticamente, existe uma lei de ação nervosa, que nos mostra que uma mudança radical é mantida no nível de influxo a uma estrutura excitável inicia processos compensatórios, que tendem a alterar a excitabilidade desta estrutura de modo tal que o nível normal de atividade seja gradualmente restaurado. Os fenômenos de "habituação" e "supersensibilidade por desnervação" representam, então, processos compensatórios, pelos

quais os elementos excitáveis do Sistema Nervoso ajustam-se , respectivamente, a um influxo maior ou menor de estímulos. O crescimento colateral pode representar um processo compensatório si milar, através do qual o Sistema Nervoso ajusta-se ao influxo reduzido consequente aos danos ocorridos. O resultado final de todas essas mudanças seria a manutenção, constante, do nível de atividade das estruturas excitáveis.

## 2. OBJETIVOS .

## 2. OBJETIVOS

A administração crônica de qualquer droga ao organismo leva a mudanças adaptativas do mesmo em todos os níveis para a manutenção da sua homeostasia. Assim, drogas que deprimem o Sistema Nervoso Central, como neurolêpticos, narcôticos e barbitúricos, podem levar ao desenvolvimento de supersensibilidade em algum(s) sistema(s) de neurotransmissor(es) central(ais), como um mecanismo compensatório ao prolongado efeito depressor central da droga, o que se traduziria, quando da retirada abrupta da droga, pelos sintomas e sinais de abstinência (BEUTHIN et alii, 1972; DOMINIC & MOORE, 1969; GIANUTSOS et alii, 1974; JAFFE, 1975; MORGAN, 1976; STOLK & RECH, 1968; TARSY & BARLDESSARINI, 1974). Entre esses sintomas o mais característico seria uma sensibilidade exacerbada a convulsões (SHARPLESS, 1969).

Há algumas evidências que a difenilhidantoína (DPH), uma droga anticonvulsivante amplamente empregada na clínica médica, promova alguns sinais indicativos de supersensibilidade central (CRAIG et alii, 1976; ELLIOTT et alii, 1977; RASMUSSEN & KRISTENSEN, 1977). Assim, propomo-nos a:

- 2.1. Verificar a presença de alterações qualitativas e/ou quantitativas na atividade geral de ratos submetidos à retirada abrupta, após administração crônica de DPH, uma vez que o registro da atividade geral de ratos, em um campo-aberto, mostrou-se capaz de revelar alterações de sensibilidade de receptores centrais, após a privação de haloperidol administrado cronicamente (BERNARDI & PALERMO NETO, 1979).



2.2. Verificar o possível desenvolvimento de um quadro de super sensibilidade central, após o tratamento crônico e posterior retirada do anticonvulsivante mencionado, quantificando-se a sensibilidade dos animais privados de DPH a vários tipos de convulsões.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1. ANIMAIS

Foram utilizados 286 ratos Wistar machos, provenientes de uma mesma prole do Biotério Central da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com cerca de 75-80 dias de idade, e pesando entre 220-270 gramas ao início dos experimentos. Os animais foram alojados individualmente em gaiolas metálicas, medindo 16 x 30 x 18 cm, em um recinto com temperatura controlada (22-24°C), com água e ração fornecidas "ad libitum". A ração utilizada foi uma ração balanceada, em "pellets", para animais de laboratório do Moinho São Cristóvão Ltda<sup>(1)</sup>. Em um experimento, EXPERIMENTO 3, foi feita privação de comida por 23 horas diárias.

O manuseio dos animais consistiu em limpeza das gaiolas e provimento de água e comida três vezes por semana.

Uma semana, pelo menos, transcorreu entre a chegada dos animais ao laboratório e qualquer manipulação experimental. O ciclo claro/escuro de 12 horas foi revertido, sendo a luz ligada às 12:00 horas, devido ao interesse de se observar os animais no seu período de maior atividade, o noturno (REED, 1947). Ao início do tratamento os animais foram divididos, ao acaso, em dois grupos distintos, o experimental e o controle que começaram a receber os tratamentos correspondentes.

---

(1): Marca Registrada Granja, São Paulo.

### 3.2. DROGAS

(Para mecanismos de ação veja TABELA I)

- Ácido 3-mercapto-propionico<sup>(2)</sup> (Sigma Chem. Company): solução de 30 mg/ml.
- Difenilhidantoína<sup>(3)</sup> (Dilantin<sup>(R)</sup>, Laboratório Parke - Davis Ltda): Suspensões de 5,10,20,50,100 e 200 mg/ml.
- Pentilenotetrazol (Ind. e Com. Knoll S/A): Soluções de 40,50,60,70,80 mg/ml.
- Picrotoxina (Sigma Chem. Company): Soluções de 2.5; 5.0; 7.5; 10.0 e 15.0 mg/ml.

As soluções foram preparadas em água destilada e as suspensões, em solução salina 0.9% em Tween 80.

---

(2): Gentilmente cedida pelo Prof. Dr. J.R. LEITE, Professor Assistente Doutor do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina, São Paulo.

(3): Gentilmente cedida pelo Laboratório Parke-Davis Ltda, Rio de Janeiro.

TABELA I - PROVÁVEIS MECANISMOS DE AÇÃO DAS DROGAS UTILIZADAS

DROGAS	PROVÁVEL MECANISMO DE AÇÃO	REFERÊNCIAS
ÁCIDO 3-MERCAPTO-PROPIÔNICO	estimulante do SNC; inibidor da glutamato descarboxilase; indutor de convulsões	Horton & Meldrum (1973) ; Karlsson et alii (1974) ; Taberner (1975); Taberner et alii (1977).
DIFENILHIDANTOÍNA	anticonvulsivante, não sedativo, eleva o limiar para convulsões induzidas por eletrochoque máximo em animais.	Merritt & Putnam (1938) ; Woodbury & Fingl (1975)
PENTILENOTETRAZOL	estimulante do SNC; indutor de convulsões clônicas.	Kiliam & Frey (1973); Swinnyard (1973); Plotnikoff et alii (1975);
PICROTOXINA	estimulante do SNC; antagonista dos receptores do ácido gama-aminobutírico; indutor de convulsões	Galindo (1969); Obata & Highstein (1970); Biscoe et alii (1972); Hill et alii (1973).

### 3.3. TRATAMENTOS

Os animais do grupo experimental receberam difenilhidantoína, em volume que nunca ultrapassou 0,2 ml/100 gramas de peso corporal do animal. A difenilhidantoína (DPH) foi administrada cronicamente durante 20 dias, em doses crescentes de 10 a 400 mg/Kg segundo esquema apresentado na TABELA II. Os animais receberam duas injeções diárias de DPH (às 08:30 e 17:30 horas), por via intraperitoneal. Após 20º dia de tratamento crônico, a droga foi retirada abruptamente, e as diferentes observações comportamentais foram feitas a partir desse momento (0 horas).

Os animais do grupo controle receberam pelo mesmo tempo e pela mesma via NaCl 0,9% adicionado de Tween 80.

O tratamento crônico aqui descrito foi aplicado aos animais de todos os experimentos, exceto aqueles do EXPERIMENTO 3.

As observações comportamentais foram feitas após a retirada abrupta da difenilhidantoína ou da solução controle e sempre no mesmo período do dia para evitar influência do ritmo circadiano no comportamento dos animais (HINDE, 1970; SCHREIBER & SCHLENSIGER, 1972). Cada animal foi testado apenas uma vez, exceto no EXPERIMENTO 1.

TABELA II - ESQUEMA DE TRATAMENTO CRÔNICO COM DIFENILHIDANTOÍNA (DPH)  
EMPREGADO EM RATOS.

PERÍODO DE ADMINISTRAÇÃO (DIAS)	DOSE DE DPH/INJEÇÃO (mg/Kg)
1 ——— 3	5
4 ——— 6	10
7 ——— 9	20
10 ——— 12	50
13 ——— 15	100
16 ——— 20	200

### 3.4. APARELHOS

#### 3.4.1. CAMPO-ABERTO

O campo-aberto utilizado é semelhante aquele descrito por BROADHURST (1960), constituído de uma arena circular de madeira de 97,0 cm de diâmetro e 32,5 cm de altura, pintada toda de branco. O chão dessa arena é dividido por tres círculos concêntricos, e estes, por sua vez, são subdivididos em 19 partes. A parte superior desse, distante 74 cm do chão da arena contém uma lâmpada vermelha de 15 Watts que provê iluminação constante. A face frontal do aparelho é aberta, e recoberta por uma cortina, que permite ao observador uma visão global da arena e do animal, dificultando a este a percepção da presença do observador.

#### 3.4.2. CAIXA DE ESTIMULAÇÃO AUDIOGÊNICA

Uma caixa retangular, fechada de 25 x 56 x 30 cm, com paredes e teto de vidro, à qual está acoplada uma campainha, que fornece um ruído de 100 db. Essa campainha é disparada externamente à caixa, por meio de uma chave de circuito.

#### 3.4.3. ESTIMULADOR DE ELETROCHOQUE TRANSCORNEAL

O aparelho para indução de convulsão por



eletrochoque transcorneal consistia de uma fonte estimuladora PLAT-2, acoplada a dois eletrodos.

#### 3.4.4. CAIXA PARA OBSERVAÇÃO DE CONVULSÕES

Para observação das convulsões induzidas por cardiazol, picrotoxina ou ácido 3-mercaptopropiônico, foi usada uma caixa retangular medindo 15x 27 x 18 cm, com paredes e tampa de vidro, e chão telado.

### 3.5. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

3.5.1. EXPERIMENTO 1. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, na atividade geral de ratos, observados em um campo-aberto.

Foram utilizados 16 ratos machos de 75 - 80 dias de idade no início do experimento e divididos ao acaso em dois grupos: experimental e controle. Os animais dos grupos controle e experimental receberam tratamento crônico por 20 dias, como descrito em 3.3.. Imediatamente após a última administração de difenilhidantoína (DPH) ou veículo (0 horas), os animais foram individualmente observados durante 15 minutos no campo-aberto. Este procedimento foi repetido por 8 dias (sessões) consecutivos.

Para as observações os animais foram levados, individualmente, em uma caixa escura, até o campo-aberto, sendo colocados no centro do mesmo, estando a lâmpada vermelha do campo já acesa. O resto da sala permaneceu iluminado apenas por uma lâmpada vermelha de 40 Watts. A observação dos animais experimentais foi sempre intercalada com a dos controles.

No campo-aberto foram observadas e quantifi cadas as seguintes categorias comportamentais:

- a. Locomoção - O animal com o tronco afastado do chão, apresenta movimentação das quatro patas, levantando-as e voltando a apoiá-las em outro ponto do chão, de maneira coordenada, resultando num deslocamento do corpo sobre o chão do campo aberto (BUENO, 1977). Uma unidade de locom<sup>o</sup>ção corresponde à colocação das quatro patas dentro do espaço delimitado pelas quatro linhas que compoem uma área do aparelho, ou o ato do animal girar sobre si mesmo sobre a linha delimitante de dois espaços, não invadindo nenhum deles a seguir.
- b. Levantar - Uma unidade de levantar corresponde ao movimento do animal apoiar-se no seu trem posterior e erguer as patas anteriores; estas podem, ou não, estar apoiadas nas paredes laterais do campo-aberto.
- c. Limpeza - O animal leva as patas anteriores em direção à boca, podendo o movimento ser completado, ou não, com o passar das patas anteriores por detrás dos pavilhões auriculares. Esse movi

mento pode ser acompanhado, ou não, de dois ou  
tros distintos, a limpeza de corpo e a de órgãos  
genitais, que não foram objeto de registro. Tanto  
a frequência quanto a duração (segundos) dos  
movimentos de limpeza foram observadas e regis-  
tradas.

- d. Parado - Total ausência de locomoção, levantar e  
limpeza (aqui incluindo limpeza de corpo e de ge-  
nitais). Tanto a frequência quanto a duração (se-  
gundos) de parado foram observadas e registradas.
- e. Defecação - Número de bolos fecais eliminados  
pelo animal no aparelho.

Esses parâmetros observados e registrados  
no campo-aberto nada mais são que categorias arbitrá-  
rias atribuídas ao repertório comportamental do  
animal nesse aparelho. Sua escolha deveu-se a estu-  
dos preliminares que demonstraram ser esses parâme-  
tros adequados para o estudo em questão, devido à  
sua facilidade de registro, reprodutibilidade, e ,  
principalmente, à sua ocorrência frequente.

O registro da frequência dos parâmetros foi  
feito por intermédio de um contador digital. E as  
medidas das durações de limpeza e parado foram fei-  
tas com um cronômetro.

A fim de homogeneizar a situação experimen-  
tal o campo-aberto foi limpo com uma solução de ál-  
cool 50% em água, imediatamente antes da introdução  
de cada animal, e as observações foram feitas sem-  
pre no mesmo período do dia, entre 8:00 e 12:00 ho-  
ras.

Os animais foram pesados durante todo o

tratamento crônico imediatamente após cada sessão de observação.

3.5.2. EXPERIMENTO 2. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas audiogenicamente, em ratos.

Foram utilizados 100 ratos de 75-80 dias de idade, no início dos experimentos. Esses animais foram divididos, ao acaso, em dois grupos: experimental e controle, que foram tratados cronicamente com DPH ou solução controle por 20 dias como descrito em 3.3.. Imediatamente após a última injeção de DPH ou veículo (0 horas), os animais foram observados individualmente na caixa de estimulação sendo as observações feitas sempre no mesmo período do dia, entre 8:00 e 12:00 horas. Cada animal foi testado apenas uma vez. Foram realizadas 8 sessões, respectivamente às 0,24,48,72,96,120,144 e 168 horas após a retirada da DPH dos animais do grupo experimental. Em cada sessão foram utilizados 10 ratos, 5 experimentais e 5 controles, exceto às 48 e às 72 horas, quando 20 ratos foram testados, sendo 10 experimentais e 10 controles. A observação dos animais do grupo experimental foi sempre intercalada com a da queles do grupo controle.

Para as observações os animais foram levados, individualmente em uma caixa escura, à sala onde se encontrava a caixa de estimulação audiogênica

ca, e colocados no centro da mesma. Após um período de habituação de 15 segundos a campainha foi disparada até que o animal apresentasse convulsão, o que geralmente ocorria dentro de 60 segundos após o início do estímulo. Se o animal não apresentava convulsão, o estímulo continuava até que fossem completados 120 segundos do seu início.

O padrão de convulsão audiogênica apresenta duas fases distintas: a primeira, denominada " fase inicial pré-convulsivante", consiste, geralmente, de uma ou duas corridas, sendo estas separadas por um período refratário de cerca de 15 segundos, devido a um fenômeno inibitório central ( LEHMAN & FLESS, 1962 ), a segunda, denominada " fase convulsivante", caracteriza-se, em geral, por convulsões clônicas e/ou tônicas, que ocorrem, geralmente, após a segunda corrida, às vezes após a primeira, e, raramente, após uma terceira (JOBE et alii, 1973).

As manifestações convulsivas apresentadas pelos animais foram avaliadas pela escala de " Escores de Resposta Audiogênica" (ERA), proposta por JOBE et alii (1973), descrita na TABELA III. O número de bolos fecais (defecação) eliminados na caixa de estimulação audiogênica foram também registrados.

Como anteriormente a caixa de estimulação audiogênica foi limpa com uma solução de álcool 50% em água, imediatamente antes da introdução de cada animal.

TABELA III - ESCALA DE "ESCORES DE RESPOSTA AUDIOGÊNICA" (ERA) PROPOSTA POR JOBE ET ALII  
(1973).

ERA	RESPOSTA À ESTIMULAÇÃO AUDIOGÊNICA
0	Nenhuma resposta
1	São corridas, nenhuma convulsão
2	2 corridas separadas por um período refratário; clono generalizado envolvendo membros anteriores e posteriores, orelhas e/ou vibrissas.
3	Idem a 2, mas há apenas uma corrida e nenhum período refratário
4	2 corridas separadas por um período refratário, flexão tônica do pescoço, tronco e membros anteriores com clono dos membros posteriores.
5	Idem a 4, mas há apenas uma corrida e nenhum período refratário
6	2 corridas separadas por um período refratário; final convulsivante similar a 4, exceto os membros posteriores que estão em extensão tônica parcial (i. e., extensão tônica de coxa e perna com clono dos pés).
7	Idem a 6, mas há apenas uma corrida e nenhum período refratário.
8	2 corridas separadas por um período refratário, final convulsivante similar a 4, exceto os membros posteriores que estão em completa extensão tônica (convulsão máxima).
9	Idem a 8, mas há apenas uma corrida e nenhum período refratário.

OBS: Se o animal apresenta 3 corridas e 2 períodos refratários antes da convulsão, deve-se deduzir 0.5 ponto do escore a ele atribuído.

3.5.3. EXPERIMENTO 3. Efeitos da privação de comida nas convulsões induzidas audiogenicamente, em ratos.

Foram utilizados 5 ratos machos de cerca de 90-95 dias de idade, alojados individualmente desde os 75-80 dias de idade, com água e ração "ad libitum" durante o período de adaptação no início desse experimento. Os animais foram privados de comida, porém não de água, num regime de 23 horas de jejum e 1 hora diária de livre acesso à comida, durante um período de 168 horas (8 dias). Ao término desse período os animais foram observados na caixa de estimulação audiogênica, procedendo-se da maneira descrita no EXPERIMENTO 2.

3.5.4. EXPERIMENTO 4. Efeitos da retirada ~~abrupta~~ de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por eletrochoque transcorneal máximo, em ratos.

Foram utilizados 80 ratos de 75-80 dias de idade, no início do experimento. Esses animais foram divididos, ao acaso, em dois grupos experimental e controle, sendo tratados cronicamente com DPH ou solução controle por 20 dias como descrito em 3.3. Imediatamente após a última injeção de DPH ou veículo (0 horas), os animais foram submetidos ao eletrochoque transcorneal máximo, o que se repetiu por 7 dias (sessões) consecutivos. As observações foram feitas sempre no mesmo período do dia entre 8:00 e 12:00 horas e cada animal foi testado apenas uma vez. Em cada sessão foram utilizados 10 ratos, 5 experimentais e 5 controles. A observação dos animais do grupo experimental foi sempre intercalada com a do grupo controle.

Para o teste convulsivante cada animal tinha seus olhos embebidos em uma solução salina 0,9%, que eram colocados em contato com os eletrodos acoplados à fonte estimuladora. Após o posicionamento correto do mesmo, disparava-se o estímulo, com as seguintes características: 150 volts, 100mA e 0,5 m seg de duração.

Após a aplicação do eletrochoque transcorneal máximo, os seguintes parâmetros da convulsão induzida foram observados:

a. Tempo de Flexão (TF) - Duração, em segundos, do



tempo que o animal permanecia com os membros flexionados; pelo menos os membros anteriores;

b. Tempo de extensão (TE) - Duração, em segundos do tempo que o animal mantinha seus membros estendidos; pelo menos os membros anteriores.

c. Tempo de recuperação (TR) - Duração, em segundos, do tempo que o animal levava para recuperar seu reflexo postural normal.

Esses tres parâmetros, observados e registrados, ocorrem sempre na sequência temporal descrita acima. A partir desses parâmetros observados analisou-se também a relação entre o tempo de extensão e o tempo de flexão (TE/TF), relação esta que permite avaliar a ação anticonvulsivante de uma dada droga (CARLINI et alii, 1973).

3.5.5. EXPERIMENTO 5. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por pentileno-notetrazol, em ratos.

Foram utilizados 40 ratos machos de 75 - 80 dias de idade, no início do experimento. Esses animais foram divididos, ao acaso, em dois grupos: expe

rimental e controle, que foram tratados cronicamente com DPH ou solução controle por 20 dias, como descrito em 3.3..Setenta e duas (72) horas após a última injeção de DPH ou veículo, os animais dos grupos controle e experimental foram subdivididos em quatro grupos de 5 animais cada, que receberam diferentes doses de pentilenotetrazol, intraperitonealmente. Cada rato foi testado apenas uma vez. Os animais do grupo experimental receberam, respectivamente, 40, 50, 60 e 70 mg/Kg de pentilenotetrazol e aqueles do grupo controle, 40, 50, 60, 70 e 80 mg/Kg da mesma droga.

Imediatamente após as injeções cada animal foi colocado, individualmente, na caixa de observação sendo observada apenas para a ausência ou presença de convulsão durante os 20 minutos consecutivos à administração de pentilenotetrazol.

Como anteriormente, a caixa foi limpa com uma solução de álcool 50% em água imediatamente antes da introdução de cada animal.

3.5.6. EXPERIMENTO 6. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por picrotoxina, em ratos.

Foram utilizados 35 ratos machos de 75 - 80 dias de idade, no início do experimento. Esses animais foram divididos, ao acaso, em dois grupos: ex

perimental e controle, que foram tratados cronicamente com DPH ou solução controle por 20 dias, como descrito em 3.3. Setenta e duas (72) horas após a última injeção de DPH ou veículo, os animais dos grupos controle e experimental foram subdivididos, ao acaso, em tres e quatro grupos, respectivamente, de 5 ratos cada, que receberam diferentes doses de picrotoxina subcutaneamente. Cada rato foi testado apenas uma vez. Os animais do grupo experimental receberam, respectivamente, 2,5; 5,0; 7,5 e 10,0 mg/Kg de picrotoxina e os do grupo controle, 5,0; 10,0 e 15,0 mg/Kg de picrotoxina.

Cada animal foi colocado individualmente na caixa de observação e avaliado para a ocorrência ou não de manifestações convulsivas, durante os 20 minutos consecutivos à injeção de picrotoxina.

Como anteriormente, a caixa foi limpa com uma solução de álcool 50% em água, imediatamente antes da introdução de cada animal.

#### 3.5.7. EXPERIMENTO 7. Efeitos da retirada abrupta de dihidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por ácido 3-mercaptopropiônico, em ratos.

Foram utilizados 10 ratos machos de 75 - 80 dias de idade, no início do experimento. Esses animais foram divididos ao acaso em dois grupos: experimental e controle, que foram tratados cronicamen

te com DPH ou solução controle por 20 dias, como descrito em 3.3. Setenta e duas (72) horas após a última injeção de DPH ou veículo, os animais dos grupos controle e experimental foram injetados com 30 mg/Kg de ácido 3-mercapto-propionico, intraperitonealmente.

Os animais foram colocados, individualmente, nas caixas de observação e foi observada a latência (em segundos) para o aparecimento de manifestações convulsivas durante um período de 10 minutos consecutivos à injeção do ácido 3-mercapto-propionico.

Como anteriormente, a caixa foi limpa com uma solução de álcool 50% em água, imediatamente antes da introdução de cada animal.

3.5.8. EXPERIMENTO 8. Efeitos da retirada abrupta de diênilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, no peso das glândulas adrenais de ratos.

Foram utilizados 80 ratos machos tratados cronicamente com (DPH) ou veículo, que previamente haviam sofrido um dos tratamentos convulsivantes descritos, sendo 40 experimentais e 40 controles. Cinco ratos de cada grupo, controle ou experimental, foram sacrificados em cada uma das 8 sessões (dias) consecutivas à última administração de DPH ou veículo.

Os animais foram sacrificados com éter de

petrôleo numa cuba de vidro, e suas glândulas adrenais foram retiradas, lavadas, limpas e pesadas. O peso das mesmas foi expresso em função do peso corporal de cada animal.

### 3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

#### 3.6.1. CAMPO-ABERTO

Os parâmetros, ou variáveis, observados no campo-aberto, isto é, as frequências de locomoção, levantar, limpeza, parado e defecação, e as durações de limpeza e parado foram analisados individualmente. O modelo e a técnica de análise empregada para uma variável serão descritos, sendo esse procedimento empregado para todas as variáveis descritas.

Considerando, portanto, apenas uma variável para cada um dos grupos, experimental e controle, temos o conjunto de médias da variável nas oito séries de observações ( $T_1, T_2, T_3, T_4, T_5, T_6, T_7$  e  $T_8$ ). Foram feitas comparações entre os vetores de médias dos dois grupos, baseando-se numa amostra de tamanho 16. Como as medidas foram tomadas em uma mesma unidade experimental (rato) nas oito sessões, utilizamos a "técnica multivariada da Análise de Perfis". (MORRISON, 1976), que pode ser considerada como um caso particular da "Análise de Variância Multivariada".

No entanto, esta análise só poderia ser empregada se os erros das observações nas sessões  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_5$ ,  $T_6$ ,  $T_7$  e  $T_8$  fossem correlacionados. Caso contrário o emprego de uma "técnica univariada" levaria a resultados mais precisos. Para verificar qual das técnicas era mais conveniente foi testada a hipótese estatística de ser diagonal a matriz de variância-convariância  $\Sigma$  correspondente aos erros das observações de cada uma das sete variáveis. Para atingir tal objetivo foi utilizado o teste proposto por BARTLET (1954); isto é, a distribuição assintótica  $X^2$  com  $1/2 p(p-1)$  graus de liberdade, onde  $p$  é o número de componentes da variável observada (no caso  $p=8$ ). Os resultados confirmaram a necessidade da utilização de uma "técnica multivariada".

O modelo matemático empregado para cada variável pode ser descrito na forma linear geral como:

$Y$	$=$	$X$	$B$	$+$	$\epsilon$
$(16 \times 8)$		$(16 \times 2)$	$(2 \times 8)$		$(14 \times 7)$

onde:

$Y (16 \times 8)$ : é a matriz das observações. Cada uma de suas linhas foi constituída pelas 8 medidas (8 sessões) da variável considerada, correspondente a cada unidade experimental.

$X (16 \times 2)$ : é a matriz de planejamento, cuja finalidade é associar as medidas correspondentes a cada unidade experimental com o tra

tamento ao qual foi submetida. Cada linha corresponde a uma unidade experimental e cada coluna a um tratamento.

$$X = \begin{array}{cc} \left. \begin{array}{c} 1 \\ 1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ 0 \end{array} \right\} & \left. \begin{array}{c} 0 \\ 0 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ 0 \\ 1 \\ 1 \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ 1 \end{array} \right\} \begin{array}{l} \\ \\ 8 \text{ vezes} \\ \\ 8 \text{ vezes} \end{array} \\ \downarrow & \downarrow \\ \text{TRATAMENTO DPH} & \text{TRATAMENTO CONTROLE} \end{array}$$

$\beta$  (02x8): é a matriz das médias. Cada linha corresponde a um tratamento e cada coluna a um tempo. Assim, por exemplo, um elemento  $\mu_{ij}$  dessa matriz, corresponde à medida da variável considerada no J-ésimo tempo para o i-ésimo tratamento ( $i=1,q$  e  $J=1,2, \dots, 8$ ). Esta é a matriz cujos elementos foram estimados, e cujas linhas (vetores de médias) foram comparadas. A matriz  $\beta$  pode ser representada como:

$$\beta = \begin{matrix} & \begin{matrix} T_1 & T_2 & T_3 & T_4 & T_5 & T_6 & T_7 & T_8 \end{matrix} \\ \begin{bmatrix} \mu_{11} & \mu_{12} & \mu_{13} & \mu_{14} & \mu_{15} & \mu_{16} & \mu_{17} & \mu_{18} \\ \mu_{21} & \mu_{22} & \mu_{23} & \mu_{24} & \mu_{25} & \mu_{26} & \mu_{27} & \mu_{28} \end{bmatrix} & \begin{matrix} \text{TRATAMENTO DPH} \\ \text{TRATAMENTO CONTROLE} \end{matrix} \end{matrix}$$

$\epsilon$  (16x8): é a matriz dos erros. Cada uma das suas linhas é formada pelas diferenças entre as medidas e as respectivas médias.

Uma suposição necessária para a aplicação dessa técnica é que cada linha da matriz  $\epsilon$  obedeça a uma distribuição normal multivariada com vetor de médias  $0$  e matriz de variância e covariância  $\Sigma$  (comum a todas as linhas). Se esta suposição não for válida para o problema estudado, poderão existir erros nos níveis de significância utilizados nos testes, embora as estimativas não sejam afetadas.

As comparações sobre os componentes da matriz  $\beta$  foram realizadas através de testes de significância sobre a hipótese linear geral  $H: A\beta C' = D$ ; onde  $A$ ,  $C$  e  $D$  são matrizes conhecidas e definidas convenientemente (MORRISON, 1976; SINGER, 1977).

Os cálculos necessários para a análise foram realizados através do Programa BMD/11V da "Bio-médica Computer Programs" desenvolvido por W. J. DIXON (Universidade da Califórnia) e implantado no Centro de Computação Eletrônica da Universidade de São Paulo.

Foram testadas as seguintes hipóteses:

- a. Verificação da existência de paralelismo dos perfis dos dois grupos.
- b. Verificação da igualdade ao nível médio dos per



fis dos dois grupos, caso seja detectado paralelismo;

- c. Verificação da existência de variabilidade das respostas com o tempo, caso haja paralelismo entre os dois perfis;
- d. Verificação da existência de diferenças entre o nível médio das respostas nas sessões  $T_3$  e  $T_4$  (48 e 72 horas após a retirada do tratamento crônico com DPH), e o nível médio das respostas nas demais sessões  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $T_5$ ,  $T_6$ ,  $T_7$  e  $T_8$ , levando-se em conta apenas o grupo experimental.

### 3.6.2. CONVULSÕES POR SOM, ELETROCHOQUE TRANSCORNEAL MÁXIMO E ÁCIDO 3-MERCAPTO-PROPIÔNICO; PESO CORPORAL E DAS GLÂNDULAS ADRENAIS.

A análise dos dados obtidos na caixa de estimulação audiogênica (ERA e defecação), assim como dos parâmetros observados após o eletrochoque transcorneal máximo (TF, TE, TR e TE/TF), ao longo das sessões, entre os grupos experimental e controle, foi feita através do teste "t" de Student não-pareado (WYATT et alii, 1967). A latência para o aparecimento de convulsões induzidas por ácido 3-mercaptopropiônico, foi também analisada através do teste "t" de Student não-pareado, entre os grupos experimental e controle.

Da mesma forma, os pesos corporais dos animais dos grupos experimental e controle ao longo do

tratamento crônico e das sessões após a retirada abrupta de DPH ou veículo, foram avaliados estatisticamente por meio do teste "t" de Student não-pareado (WYATT at alii, 1967), assim como os pesos das glândulas adrenais pareadas dos animais dos grupos experimental e controle.

Quando  $p \leq 0.05$  foi considerado como indicativo de significância.

### 3.6.3. CONVULSÃO POR PENTILENOTETRAZOL E PICROTOXINA

O estudo da relação dose-resposta de pentileno-tetrazol ou picrotoxina na indução de convulsões, nos grupos experimental e controle, foi feito através da determinação da dose convulsivante 50%, isto é, a dose que promove convulsões em 50% dos ratos, através do método proposto por LITCHFIELD & WILCOXON (1949).

Quando  $p \leq 0.05$  foi considerado como indicativo de significância.

#### 4. RESULTADOS.

#### 4. RESULTADOS

##### 4.1. EXPERIMENTO 1. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, na atividade geral de ratos observados em um campo-aberto.

Na TABELA IV estão apresentados os valores obtidos ( $\chi^2_0$ ) correspondentes ao teste de BARTLET para cada um dos parâmetros da atividade geral de ratos, observados por 8 dias, em um campo-aberto. Na referida tabela observamos que a hipótese estatística de ser diagonal a matriz de variância-covariância  $\Sigma$  correspondente aos erros das observações, foi rejeitada apenas para a variável de fecundação. No entanto, levando-se em consideração o fato de que o nível descrito para esta variável é de aproximadamente 6%, que o tamanho da amostra é pequeno ( $n=16$ ) e que a distribuição da estatística do teste utilizado é assintótica, isto é, permite boas aproximações nos casos onde o tamanho da variável é grande, concluímos ser viável a utilização de uma análise multivariada para todos os parâmetros comportamentais observados.

Na TABELA V podem ser visualizados os resultados estatísticos relativos à existência de paralelismo entre os perfis das curvas de cada parâmetro comportamental observado, para os animais dos grupos experimental e controle. Podemos observar que os perfis são paralelos apenas para os parâmetros frequência e duração de limpeza, frequência de parado e defecação, sendo que a estatística do teste tem distribuição exata F com 7 e 8 graus de liberdade, sob a hipótese nula. Rejeitamos, portanto, a hipótese de existência de paralelismo para as variáveis locomoção, levantar e duração de parado, ou seja, aceitamos que existe

interação entre a resposta e o tempo para estas variáveis. Desta forma s<sup>o</sup> testamos as outras hipóteses sugeridas para as variáveis frequência e duração de limpeza, frequência de parado e defecação.

Nas FIGURAS 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 estão ilustrados os perfis obtidos ao longo das oito sessões de observação para as frequências de locomoção e levantar, frequência e duração de limpeza, frequência e duração de parado e defecação, respectivamente.

Os valores correspondentes aos parâmetros da atividade geral de ratos dos grupos controle e experimental, privados abruptamente de DPH, administrada cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a primeira sessão de observação, estão contidos na TABELA VI. Na Figura 8 podemos ter uma visão global dos perfis dos vários parâmetros comportamentais observados nos ratos dos grupos controle e experimental, no decorrer das oito sessões de observação no campo-aberto.

Os resultados obtidos ao se analisar o nível médio dos perfis para as variáveis frequência e duração de limpeza, frequência de parado e defecação estão resumidos na TABELA VII. Observamos que não existe evidência de que os níveis médios dos perfis dos dois grupos, controle e experimental, sejam distintos para as variáveis estudadas, sendo que a estatística do teste tem distribuição exata F com 1 e 14 graus de liberdade, sob a hipótese nula. De fato, podemos observar num exame das FIGURAS 3, 4, 5 e 7 que as variáveis estudadas não se apresentaram diferentes entre os animais dos grupos controle e experimental ao longo das sessões de observação. Apenas a variável frequência de parado pareceu mostrar uma tendência a ser menor no grupo experimental, em relação ao controle, no período com

preendido entre a 2ª e a 5ª sessão de observação. A variável defecação também mostrou uma tendência a ser maior no grupo controle, em relação ao experimental.

A variabilidade das respostas em função do tempo, ou seja, ao longo das oito sessões, foi também testada. A TABELA VIII contém os resultados estatísticos desse teste, que tem distribuição exata F com 7 e 8 graus de liberdade, sob a hipótese nula. Dos resultados obtidos, concluimos que não existem evidências de que o nível médio das respostas varie com o tempo para as variáveis frequência e duração de limpeza, frequência de parado e defecação. Devido a essas conclusões não haveria sentido testar a possibilidade de diferenças entre o nível das respostas nas 3ª e 4ª sessões (T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>) com aquele das demais sessões (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub> e T<sub>8</sub>) para essas variáveis.

Para as variáveis nas quais se rejeita o paralelismo, isto é, para as frequências de locomoção e levantar, e duração de parado foi testada a igualdade de vetores de médias para os dois grupos, experimental e controle, para verificar a existência de diferenças entre o nível das respostas nas 3ª e 4ª sessões (T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>), com aquele das demais sessões (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>, T<sub>7</sub> e T<sub>8</sub>) para essas variáveis. Assim, um exame da TABELA IX permite-nos verificar diferenças significantes entre os vetores de médias das variáveis estudadas ( $p \leq 0.001$ ;  $p \leq 0.05$ ;  $p \leq 0.01$ ) , tendo a estatística do teste distribuição exata F com 7 e 8 graus de liberdade, sob hipótese nula. Procuramos, então, detectar os tempos em que ocorreram as diferenças, constituindo intervalos de confiança simultâneos, com coeficiente de confiança conjunto igual a 95%, que estão representados na TABELA X. Desta tABELA podemos concluir que para a variável frequência de locomoção as diferenças entre os ve

tores de médias dos grupos controle e experimental ocorreram às 0 e às 72 horas, enquanto que para a frequência de levantar os dois vetores de média diferiram apenas às 0 horas. Finalmente, para a duração de parado as diferenças entre os dois vetores de média ocorreram às 0,48,72 e 96 horas.

Examinando TABELA XI, onde estão contidas as diferenças entre os níveis médios das frequências de locomoção e levantar, e da duração de parado nas 3ª e 4ª sessões e aqueles obtidos nas 1ª, 2ª, 5ª, 6ª, 7ª e 8ª sessões de observação no campo-aberto, de animais do grupo experimental, depreende-se que não foram detectadas diferenças significantes entre esses dois blocos de sessões, tendo a estatística do teste distribuição exata F com 7 e 8 graus de liberdade, sob a hipótese nula.

Além disso, um exame das FIGURAS 1, 2 e 6 permite-nos sugerir que as maiores alterações na frequência de locomoção ocorreram às 0 e às 72 horas, enquanto que para a frequência de levantar ocorreu apenas às 0 horas, e a duração de parado variou as 0, 48, 72 e 96 horas após a retirada abrupta do anticonvulsivante.

Na TABELA XII e na Figura 9 podem ser visualizados as médias e erros padrões dos pesos corporais dos animais no decorrer do tratamento crônico e após a sua retirada abrupta. Pode-se observar que os animais experimentais apresentavam-se cerca de 6% mais pesados que os controles ( $p \leq 0.05$ ) no início do experimento, porém ao final do tratamento crônico com DPH mostraram uma redução de peso de cerca de 10% em relação aos animais tratados com solução controle ( $p \leq 0.01$ ). Pode-se observar também que essa redução de peso no grupo experimental ( $p \leq 0.01$  e  $p \leq 0.05$ ) manteve-se por algumas sessões após a retirada abrupta

ta de DPH, até aproximadamente 48-72 horas, depois se ele  
vou gradualmente, até não mais se apresentarem diferenças  
significantes entre os grupos às 144 e 168 horas após a re  
tirada abrupta do tratamento crônico.



TABELA IV - VALORES OBSERVADOS  $\chi^2_0$  PARA CADA UM DOS PARÂMETROS DA ATIVIDADE GERAL DE RATOS OBSERVADOS DURANTE 8 DIAS EM UM CAMPO-ABERTO

PARÂMETRO	$\chi^2_0$ VALOR OBSERVADO DA ESTATÍSTICA	CONCLUSÃO
LOCOMOÇÃO	121.191	***
LEVANTAR	96.758	***
FREQUÊNCIA DE LIMPEZA	55.237	**
DURAÇÃO DE LIMPEZA	62.752	***
FREQUÊNCIA DE PARADO	41.885	*
DURAÇÃO DE PARADO	114.359	***
DEFECAÇÃO	40.761	N.S.

N.S.: Não significante

\* : Difere significativamente ( $\rho \leq 0.05$ )

\*\* : Difere significativamente ( $\rho \leq 0.01$ )

\*\*\* : Difere significativamente ( $\rho \leq 0.001$ )

TABELA V - EXISTÊNCIA DE PARALELISMO ENTRE OS PERFIS OBTIDOS PARA CADA UM DOS PARÂMETROS DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL <sup>(1)</sup> AO LONGO DAS OITO SESSÕES DE OBSERVAÇÃO NO CAMPO-ABERTO.

PARÂMETRO	VALOR OBSERVADO	CONCLUSÃO
LOCOMOÇÃO	7.53	**
LEVANTAR	4.14	*
FREQUÊNCIA DE LIMPEZA	1.51	N.S.
DURAÇÃO DE LIMPEZA	1.55	N.S.
FREQUÊNCIA DE PARADO	3.42	N.S.
DURAÇÃO DE PARADO	6.18	**
DEFECAÇÃO	0.95	N.S.

N.S.: Não significativa

\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.05$ )

\*\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.01$ )

(1) : Privados abruptamente de DPH, administrado cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação

TABELA VI - MÉDIAS E ERROS PADRÕES DAS FREQUÊNCIAS E DURAÇÃO DOS PARÂMETROS DA ATIVIDADE GERAL DE RATOS CONTROLE (C) E PRIVADOS ABRUPTAMENTE DE DIFENILHIDANTOÍNA, ADMINISTRADA CRONICAMENTE, EM DOSES CRESCENTES.

SESSÕES (HORAS)	PARÂMETROS		LOCOMOÇÃO		LEVANTAR		FREQUENCIA DE LIMPEZA		DURAÇÃO DE LIMPEZA		FREQUENCIA DE PARADO		DURAÇÃO DE PARADO		DEFECAÇÃO	
	GRUPOS		E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C
0			53,25	117,00	15,38	56,50	2,38	6,63	35,00	56,25	13,25	7,25	491,25	131,88	1,5	5,25
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			8,66	16,06	3,05	5,41	0,6	1,05	8,50	9,85	1,83	1,29	72,17	30,99	0,57	0,96
24			70,75	52,75	21,50	23,38	3,50	6,38	38,75	65,0	10,50	13,75	251,25	387,50	2,63	5,88
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			11,12	13,38	4,35	4,42	0,71	1,88	8,69	20,14	1,35	0,92	55,87	78,9	0,84	0,44
48			87,38	44,13	21,75	17,38	6,38	4,75	58,13	43,75	10,5	18,38	202,50	569,38	2,88	5,75
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			16,18	9,97	3,91	4,92	1,65	0,88	14,60	8,22	3,07	1,96	88,73	67,19	0,89	0,73
72			118,50	37,75	30,63	13,50	4,88	5,00	54,38	48,13	8,38	17,88	180,00	568,13	4,63	3,38
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			19,73	13,22	4,4	5,05	1,22	9,84	14,00	8,65	1,16	1,98	54,14	54,68	1,29	1,00
96			128,13	46,50	28,50	16,38	5,13	4,89	45,63	46,88	10,50	15,25	240,00	555,00	2,50	3,88
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			28,96	13,83	5,55	5,62	1,23	1,56	11,11	11,17	1,96	1,75	71,72	70,98	0,93	1,41
120			123,00	58,38	30,75	16,25	5,63	6,75	39,38	61,25	17,50	15,00	298,75	517,50	2,38	3,38
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			26,07	16,85	5,47	5,97	1,19	1,05	8,52	8,49	1,45	1,1	58,46	77,12	1,72	0,88
144			133,63	64,75	43,75	22,25	7,00	6,88	65,63	64,38	16,63	16,00	248,13	460,63	3,63	3,13
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			25,37	17,28	9,21	6,54	1,81	1,02	17,58	7,34	0,88	1,64	55,49	65,43	1,45	0,93
168			156,00	114,25	44,13	43,38	5,75	6,88	45,00	56,88	17,00	13,00	525,50	423,75	2,88	3,13
			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
			25,37	38,70	8,71	14,29	1,18	0,83	9,63	5,89	1,32	1,68	57,34	73,82	1,16	0,99

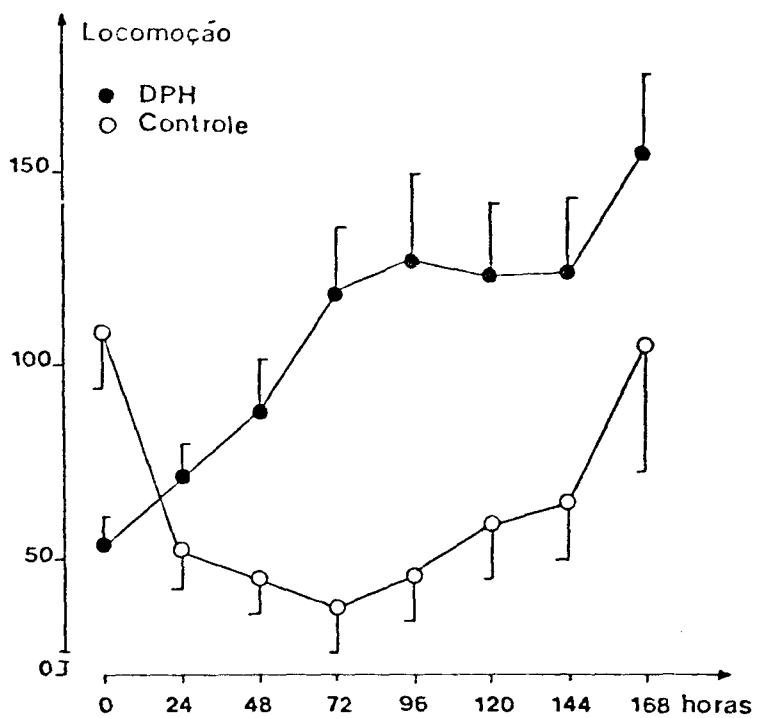


FIGURA 1. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na frequência de locomoção de ratos observados em um campo aberto.

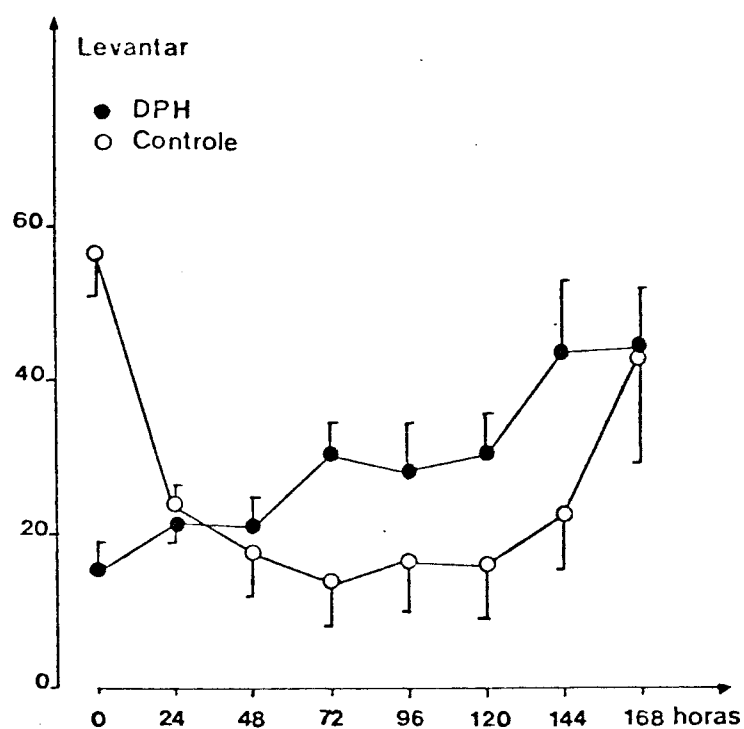


FIGURA 2. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na frequência de levantar de ratos observados em um campo aberto.

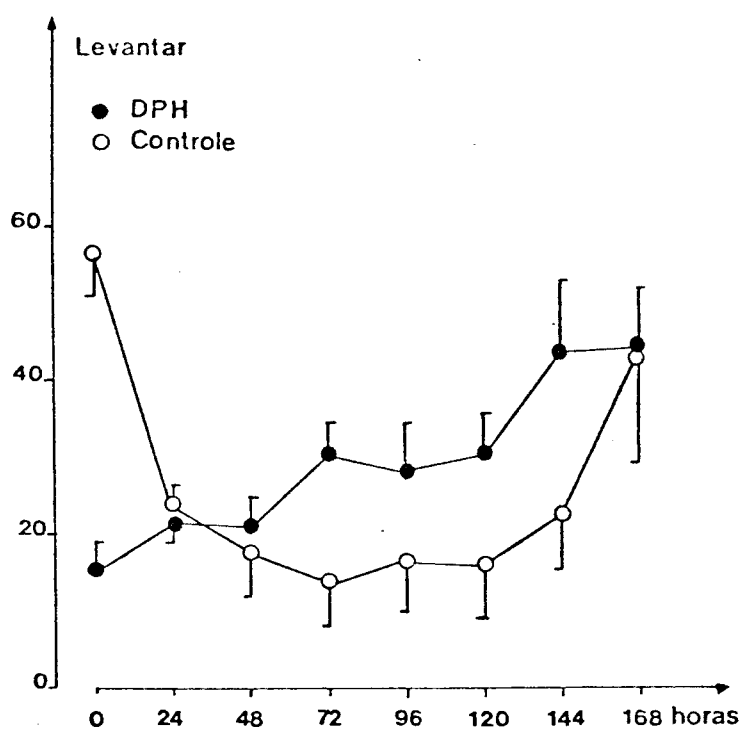


FIGURA 2. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na frequência de levantar de ratos observados em um campo aberto.

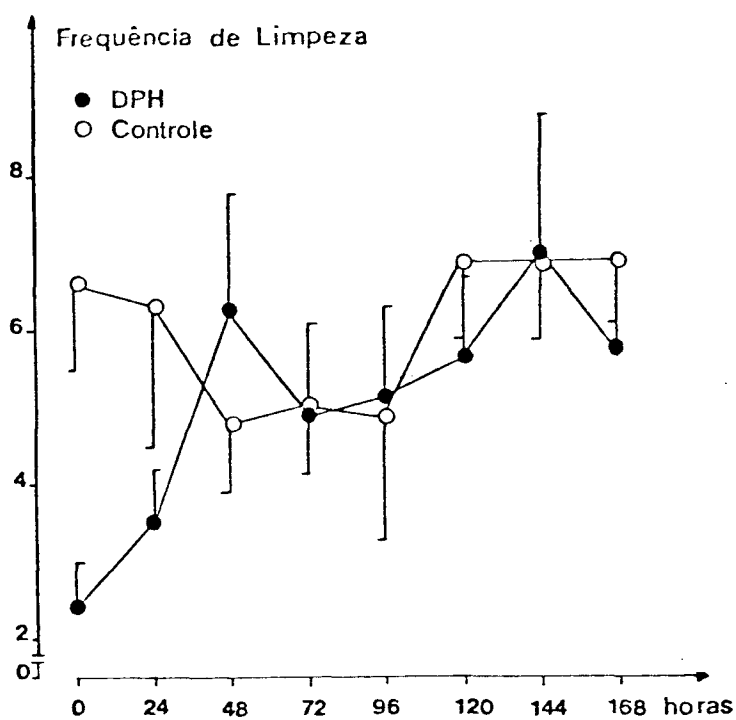


FIGURA 3. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na frequência de limpeza de ratos observados em um campo aberto.

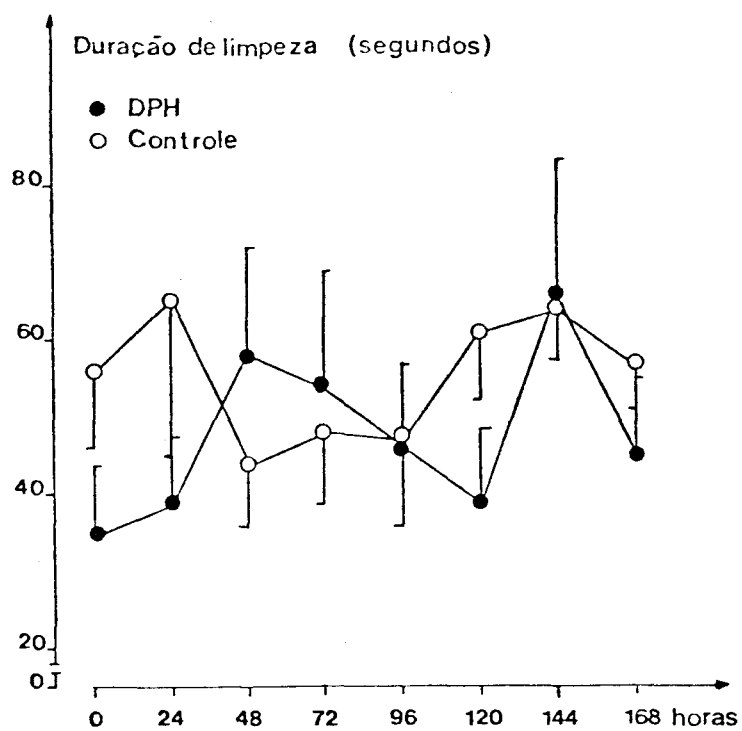


FIGURA 4. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na duração de limpeza de ratos, observados em um campo-aberto.



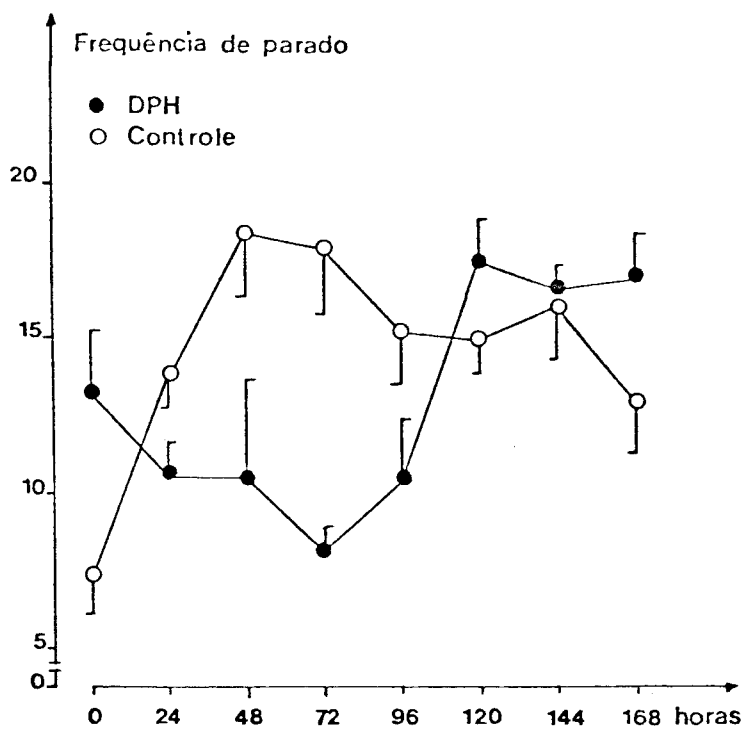


FIGURA 5. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na frequência de parado de ratos, observados em um campo aberto.

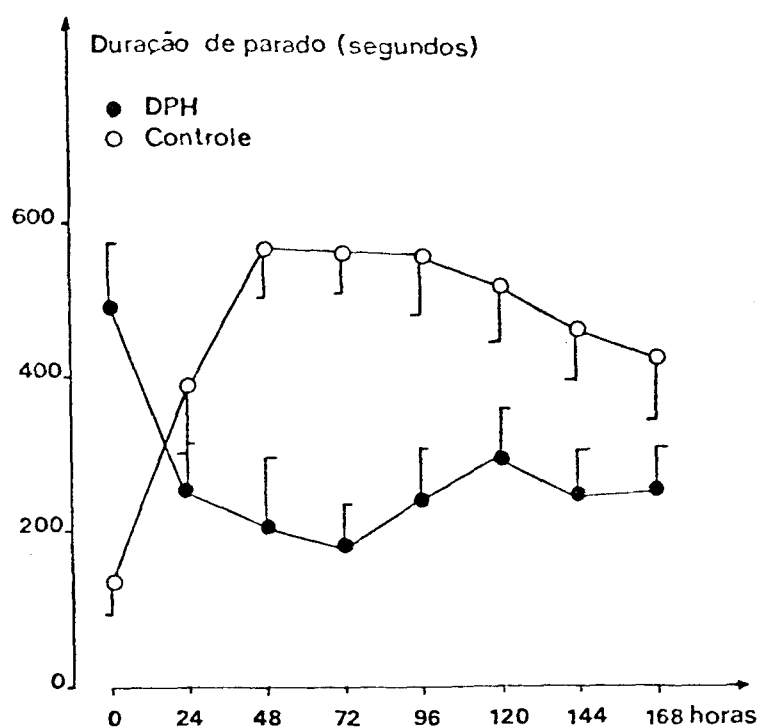


FIGURA 6. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na duração de parado de ratos, observados em um campo-aberto.

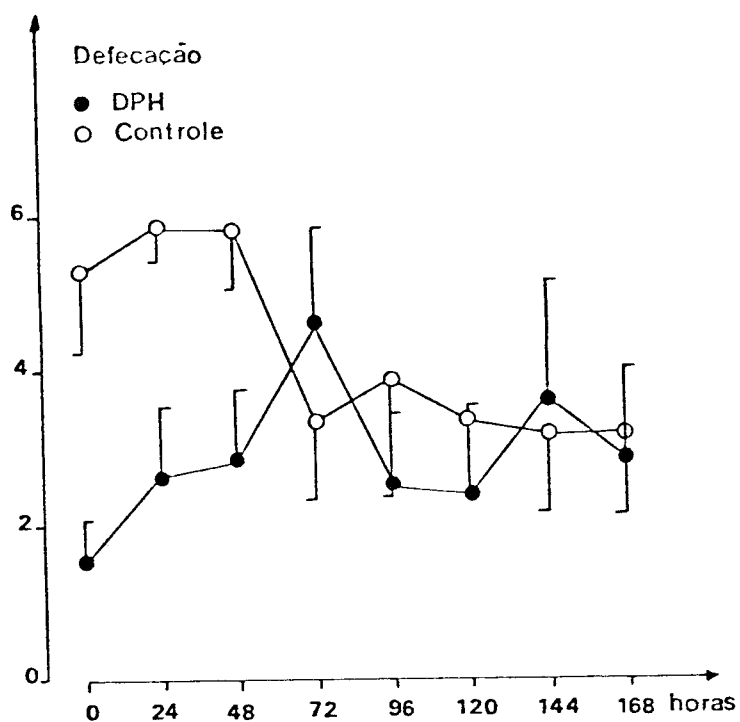


FIGURA 7. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na frequência de defecação de ratos, observados em um campo-aberto.

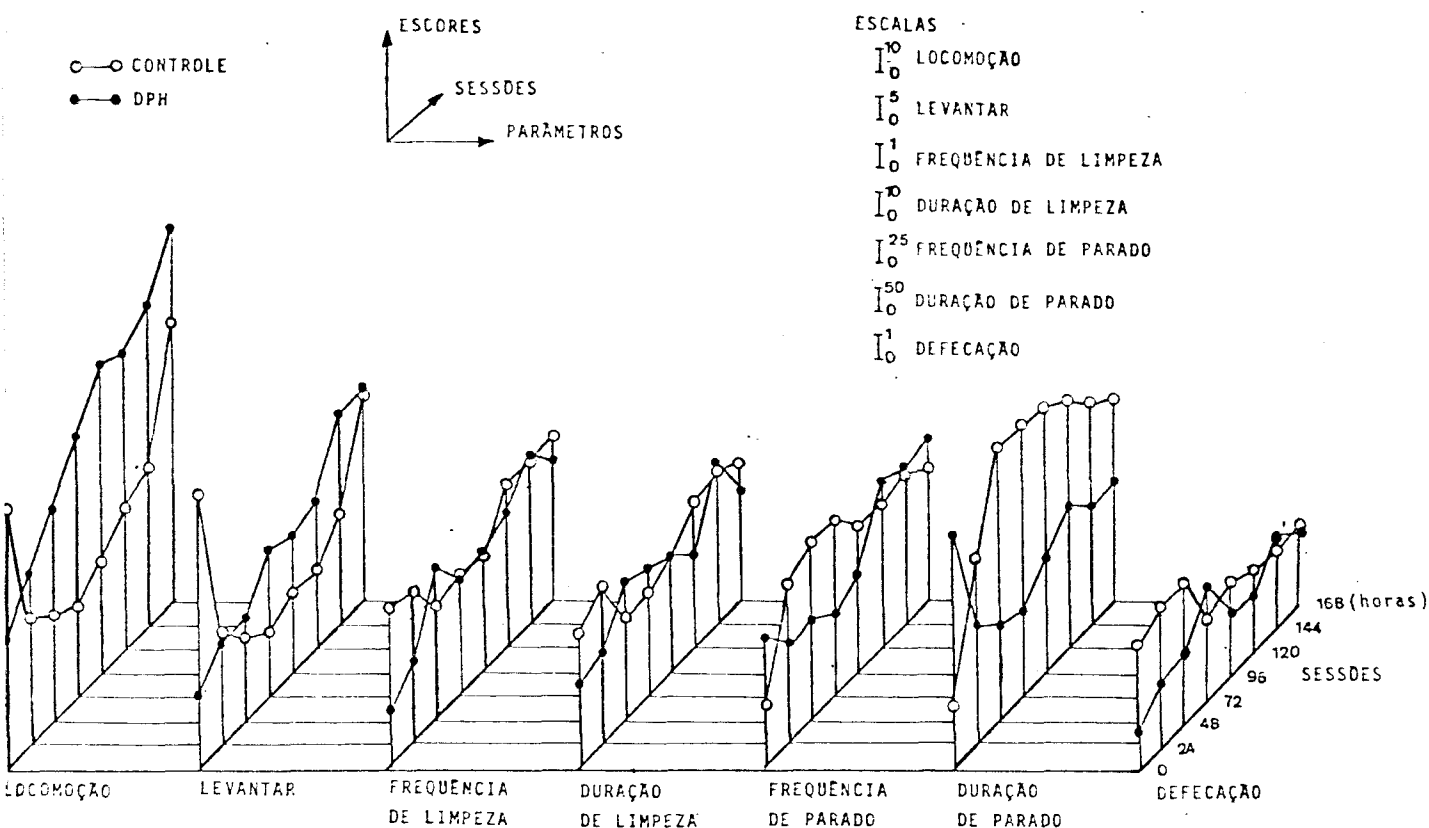


FIGURA 8. Médias das freqüências e duração dos parâmetros da atividade geral de ratos controle e privados abruptamente de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes.

TABELA VII - IGUALDADE ENTRE OS NÍVEIS MÉDIOS DOS PERFIS OBTIDOS PARA CADA UM DOS PARÂMETROS DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup>, AO LONGO DAS OITO SESSÕES DE OBSERVAÇÃO NO CAMPO-ABERTO.

PARÂMETRO	VALOR OBSERVADO	CONCLUSÃO
FREQUÊNCIA DE LIMPEZA	1.06	N.S.
DURAÇÃO DE LIMPEZA	0.38	N.S.
FREQUÊNCIA DE PARADO	1.79	N.S.
DEFECAÇÃO	3.46	N.S.

N.S.: Não significativa

(1) : Privados abruptamente de DPH, administrada cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação.

TABELA VIII - VARIABILIDADE DAS RESPOSTAS EM FUNÇÃO DAS OITO SESSÕES DE OBSERVAÇÃO NO CAMPO-ABERTO, DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup>.

PARÂMETRO	VALOR OBSERVADO	CONCLUSÃO
LOCOMOÇÃO	6.55	***
LEVANTAR	3.72	*
FREQUÊNCIA DE LIMPEZA	1.97	N.S.
DURAÇÃO DE LIMPEZA	0.60	N.S.
FREQUÊNCIA DE PARADO	2.41	N.S.
DURAÇÃO DE PARADO	5.48	**
DEFECAÇÃO	0.60	N.S.

N.S.: Não significante

\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.05$ )

\*\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.01$ )

\*\*\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.001$ )

(1) : Privados abruptamente de DPH, administrado cronicamente em doses crescentes, imediatamente antes da 1ª sessão de observação.

TABELA IX - IGUALDADE DE VETORES DE MÉDIA PARA CADA UM DOS PARÂMETROS DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup>, AO LONGO DAS OITO SESSÕES DE OBSERVAÇÃO NO CAMPO-ABERTO.

PARÂMETRO	VALOR OBSERVADO DA ESTATÍSTICA	CONCLUSÃO
LOCOMOÇÃO	6.55	***
LEVANTAR	3.72	*
DURAÇÃO DE PARADO	5.48	**

\*: Difere significativamente ( $p \leq 0.05$ )

\*\*: Difere significativamente ( $p \leq 0.01$ )

\*\*\*: Difere significativamente ( $p \leq 0.001$ )

(1): Privados abruptamente de DPH, administrado cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação.

TABELA X - INTERVALO DE CONFIANÇA DAS DIFERENÇAS ENTRE OS VETORES DE MÉDIA PARA CADA UM DOS PARÂMETROS DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup>, AO LONGO DAS OITO SESSÕES DE OBSERVAÇÃO NO CAMPO-ABERTO.

	LOCOMOÇÃO	LEVANTAR	DURAÇÃO DE PARADO	HORAS
$\mu_{11} - \mu_{21}$	-120,34; -7,16	-60,37; -21,88	115,92; 602,83	0
$\mu_{12} - \mu_{22}$	- 35,92; 71,92	-21,10; 17,35	-435,91; 163,41	24
$\mu_{13} - \mu_{23}$	- 15,65; 102,15	-15,10; 23,85	-711,83; -21,92	48
$\mu_{14} - \mu_{24}$	7,13; 154,37	- 3,63; 37,88	-626,62; -149,63	72
$\mu_{15} - \mu_{25}$	- 17,85; 181,10	-12,36; 36,61	-627,76; - 2,24	96
$\mu_{16} - \mu_{26}$	- 30,42; 159,67	-10,59; 39,59	-518,71; 81,21	120
$\mu_{17} - \mu_{27}$	- 26,27; 164,02	-13,53; 56,53	-478,42; 53,42	144
$\mu_{18} - \mu_{28}$	-101,77; 185,27	-51,14; 52,64	-460,97; 118,47	168

(1): Privados abruptamente de DPH, administrado cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação.



TABELA XI - DIFERENÇA ENTRE O NÍVEL DAS FREQUÊNCIAS DE LOCOMOÇÃO DE LEVANTAR, E DA DURAÇÃO DE PARADO NAS 3a. e 4a. SESSÕES E AQUELES OBTIDOS NAS 1a., 2a., 5a., 6a., 7a. e 8a. SESSÕES DE OBSERVAÇÃO, NO CAMPO-ABERTO, DE ANIMAIS DO GRUPO EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup>.

PARÂMETRO	VALOR OBSERVADO	CONCLUSÃO
LOCOMOÇÃO	0.708	N.S.
LEVANTAR	2.129	N.S.
DURAÇÃO DE PARADO	4.943	N.S.

N.S.: Não significante

(1) : Privados abruptamente de DPH, administrado cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1a. sessão de observação.

TABELA XII - MÉDIAS E ERROS PADRÕES DO PESO CORPORAL (EM GRAMAS) DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup> DURANTE O EXPERIMENTO 1.

GRUPOS	DOSES (mg/Kg) DE DPH DURANTE O TRATAMENTO CRÔNICO							HORAS APÓS A RETIRADA ABRUPTA DE DPH							
	5	10	20	50	100	200	200	0	24	48	72	96	120	144	168
EXPERIMENTAL	244,75	246,75*	258,63	267,75	273,25	274,88	256,63*	258,00*	260,88*	258,38*	268,43*	275,00*	280,13*	283,25	289,00
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	5,16	3,40	3,74	3,11	4,13	4,02	6,28	8,08	5,88	5,92	4,46	3,98	3,70	3,74	3,60
CONTROLE	230,00	242,50	253,63	262,00	265,00	275,38	282,00	290,25	287,63	291,75	292,38	294,25	295,25	293,75	295,75
	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	2,75	2,81	2,99	4,08	4,90	5,00	4,72	3,98	4,80	4,09	4,68	4,23	4,70	4,95	5,49

\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.05$ ; teste "t" Student)

\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.01$ ; teste "t" Student)

(1): Privados abruptamente de difenilhidantoína, administrada cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação

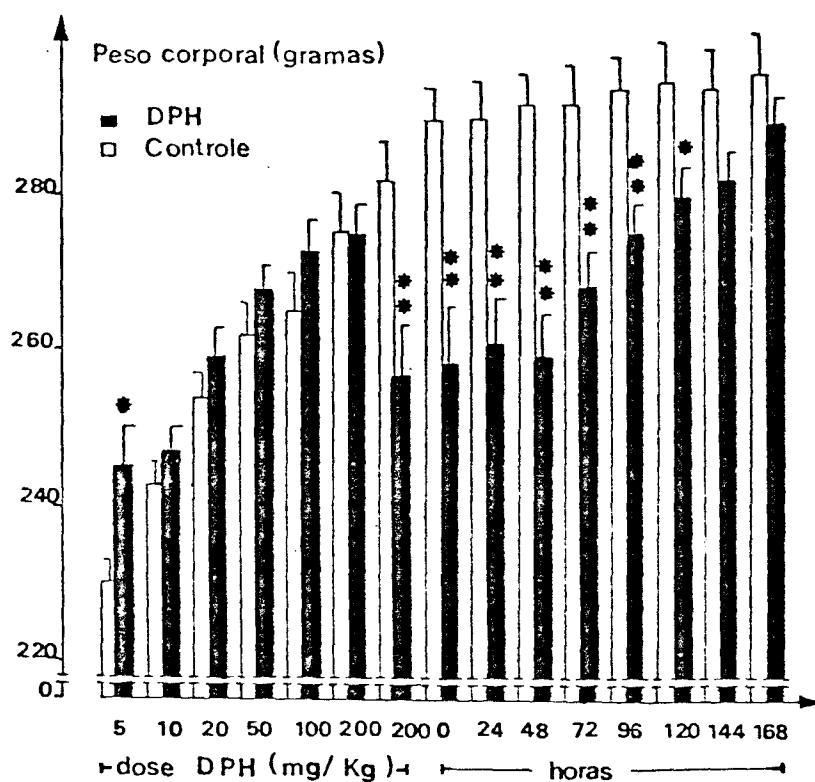


FIGURA 9. Efeitos da administração crônica e posterior retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), no peso corporal de ratos.

\* =  $p \leq 0,05$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

\*\* =  $p \leq 0,01$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

4.2. EXPERIMENTO 2. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas audiogenicamente, em ratos.

A TABELA XIII e a FIGURA 10 contêm as médias e erros padrões dos ERA de ratos observados no decorrer do tempo após a retirada abrupta do tratamento crônico com DPH. Pode-se visualizar que os animais dos grupos experimental e controle, não apresentaram quaisquer diferenças significantes no que diz respeito à susceptibilidade a convulsões induzidas audiogenicamente em quaisquer das sessões, exceto às 72 horas, quando os animais experimentais apresentaram-se cerca de 25.0 vezes mais sensíveis a convulsões que os controles ( $p \leq 0.05$ ).

Quanto à defecação na caixa de estimulação audiogênica, tem seus valores apresentados na TABELA XIV e FIGURA 11. Pode-se observar que os animais experimentais e controles apresentaram-se significativamente diferentes apenas às 48, 72 e 144 horas ( $p \leq 0.01$  e  $p \leq 0.05$ ) após a suspensão do tratamento crônico. Nesses períodos, o grupo experimental sempre apresentou menor defecação que o controle.

4.3. EXPERIMENTO 3. Efeitos da privação de comida nas convulsões induzidas audiogenicamente em ratos.

Os animais privados de comida por 168 horas apresentaram uma redução média de peso corporal de cerca de 10%, em relação aos seus pesos iniciais, imediatamente antes de serem submetidos ao jejum.

Comparando-se a média e o erro padrão do

ERA de ratos privados de comida por 168 horas ( $0.60 \pm 0.31$ ), com as médias e erros padrões dos ERA apresentados pelos animais dos grupos experimental ( $2.50 \pm 0.96$ ) e controle ( $0.10 \pm 0.10$ ) 72 horas após a retirada abrupta dos respectivos tratamentos crônicos, com DPH ou solução controle, observou-se que o grupo privado de comida não diferiu significativamente do grupo controle, ao passo que diferiu significativamente do experimental ( $p \leq 0.05$ ). Os animais privados de comida mostraram-se cerca de 4 vezes menos sensíveis à convulsões induzidas audiogenicamente, que os animais tratados cronicamente e submetidos à retirada abrupta de difenilhidantoína.

Evidentemente não pôde ser feita a comparação do número de bolos fecais eliminados na caixa de estimulação audiogênica entre os grupos experimental, controle e o privado de comida.

TABELA XIII - MÉDIAS E ERROS PADRÕES DOS ERA DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup>, AO LONGO DAS SESSÕES DE OBSERVAÇÃO.

HORAS GRUPOS	0	24	48	72	96	120	144	168
EXPERIMENTAL	0,00	0,20	1,40	2,50*	0,20	0,80	0,00	0,20
	0,00	0,20	0,78	0,96	0,20	0,80	0,20	0,20
CONTROLE	1,00	1,00	0,10	0,10	0,00	0,00	0,00	0,80
	0,77	0,77	0,10	0,10	0,00	0,00	0,00	0,80

\* : Difere significativamente ( $p < 0.05$ ; teste "t" de Student)

(1) : Privados abruptamente de difenilhidantoína, administrada cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação.

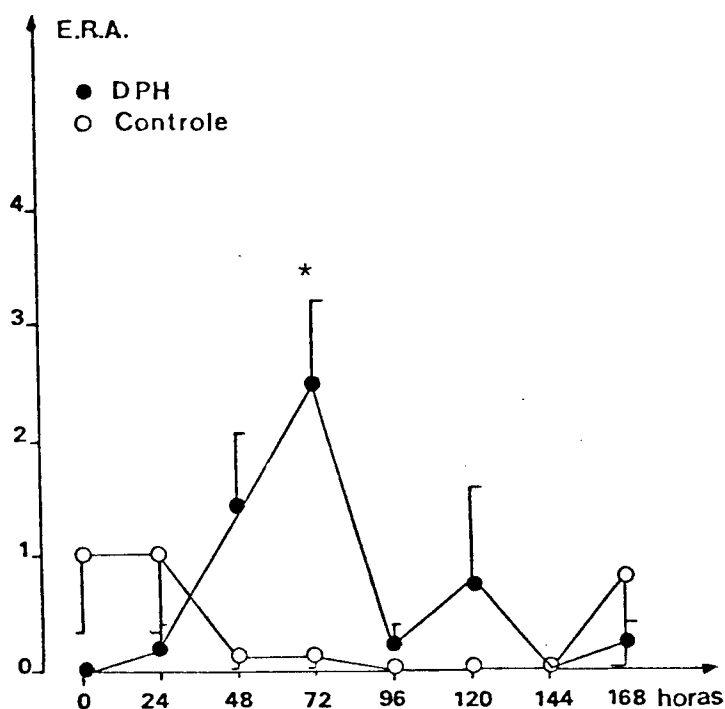


FIGURA 10. Efeito da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, no escore de resposta audiogênica (ERA) de ratos, observados em uma caixa de estimulação audiogênica.

\* =  $p \leq 0,05$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle.

TABELA XIV - MÉDIAS E ERROS PADRÕES DO NÚMERO DE BOLOS FECAIS ELIMINADOS, NA CAIXA DE ESTIMULAÇÃO AUDIOGÊNICA PELOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL(1), AO LONGO DAS SESSÕES DE OBSERVAÇÃO.

HORAS GRUPOS	0	24	48	72	96	120	144	168
EXPERIMENTAL	2,40	2,00	1,40*	1,50*	3,80	1,80	1,40*	3,60
	±	±	±	±	±	±	±	±
	1,03	0,95	0,31	0,58	1,07	1,11	0,40	0,93
CONTROLE	2,00	3,60	3,20	3,50	3,80	2,00	4,00	1,60
	±	±	±	±	±	±	±	±
	0,89	1,21	0,33	0,52	1,24	1,00	0,84	1,17

\* : Difere significativamente ( $p < 0.05$ ; teste "t" de Student)

\* : Difere significativamente ( $p < 0.01$ ; teste "t" de Student)

(1): Privados abruptamente de difenilhidantoína, administrada cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação.



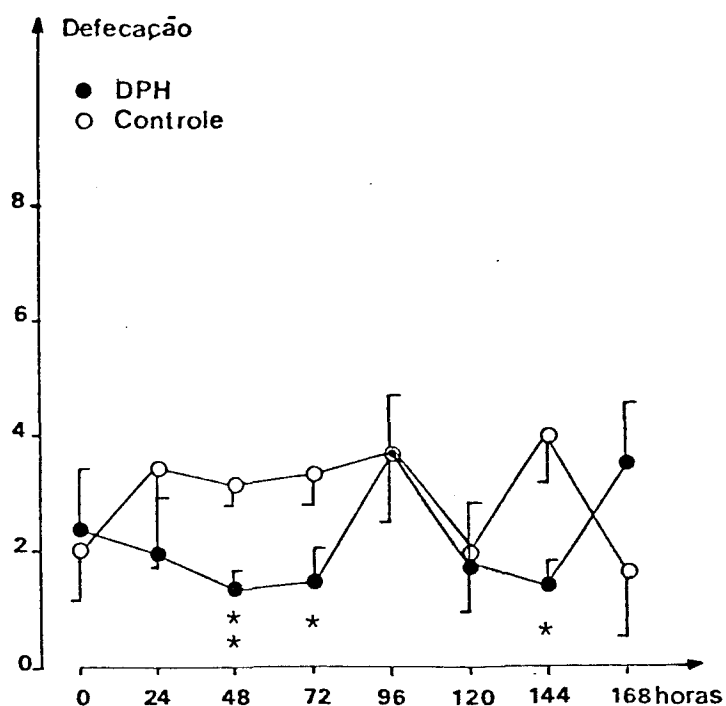


FIGURA 11. Efeito da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na frequência de defecação de ratos, observados em uma caixa de estimulação audiogênica.

\* =  $p \leq 0,05$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

\*\* =  $p \leq 0,01$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

4.4. EXPERIMENTO 4. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por eletrochoque transcorneal máximo, em ratos.

Os dados referentes aos parâmetros observados foram obtidos apenas a partir das 48 horas, uma vez que a DPH sendo uma droga anticonvulsivante aboliu os componentes flexor e extensor das convulsões induzidas por eletrochoque, permitindo apenas a observação de um clono generalizado nos animais no período de 0 a 24 horas após sua retirada abrupta.

A TABELA XV e a FIGURA 12 mostram as médias e os erros padrões da duração em segundos do tempo de flexão (TF) apresentado pelos animais após o eletrochoque transcorneal máximo. Pode-se observar que o grupo experimental mostrou um TF significativamente menor que o controle, apenas às 48 e 72 horas após a retirada abrupta dos tratamentos crônicos ( $p \leq 0.01$  e  $p \leq 0.05$ ).

A TABELA XV e a FIGURA 13 contêm as médias e os erros padrões da duração (em segundos) do tempo de extensão (TE) apresentado pelos animais após o eletrochoque transcorneal máximo. Nota-se que os animais experimentais diferiram significativamente dos controles apenas às 48 horas após a retirada abrupta dos tratamentos crônicos ( $p \leq 0.05$ ), sendo que o TE apresentado pelo grupo experimental foi maior que o do controle.

A TABELA XV e a FIGURA 14 mostram as médias e os erros padrões da duração (em segundos) do tempo de recuperação (TR) dos animais após o eletrochoque transcorneal máximo. Pode-se visualizar que os animais experimentais e controles não diferiram significativamente entre si

em quaisquer das sessões após a retirada abrupta dos tratamentos crônicos, no que diz respeito ao referido parâmetro.

A TABELA XV e a Figura 15 contêm as médias e os erros padrões da relação tempo de extensão/tempo de flexão (TE/TF) apresentada pelos animais após o eletrochoque transcorneal máximo. Observa-se que os animais do grupo experimental apresentaram uma relação TE/TF significativamente maior que os do grupo controle, apenas às 48 horas após a retirada abrupta dos tratamentos crônicos ( $p \leq 0.01$ ).

TABELA XV - MÉDIAS E ERROS PADRÕES DOS TF, TE e TR DE RATOS CONTROLES (C) E PRIVADOS ABRUPTAMENTE DE DIFENILHIDANTOÍNA ADMINISTRADA CRONICAMENTE EM DOSES CRESCENTES (E) SUBMETIDOS AO ELETROCHOQUE TRANSCORNEAL MÁXIMO.

SESSÕES (HORAS)	PARÂMETROS GRUPOS	TEMPO DE FLEXÃO (TF)		TEMPO DE EXTENSÃO (TE)		TEMPO DE RECUPERAÇÃO (TR)		TE/TF	
		E	C	E	C	E	C	E	C
48		1,0*	2,4	14,4*	8,8	48,6	50,6	14,4*	4,07
		±	±	±	±	±	±	±	±
		0,0	0,24	1,47	2,02	3,12	9,64	1,47	0,52
72		1,6*	2,4	13,6	10,2	46,0	49,8	9,9	4,57
		±	±	±	±	±	±	±	±
		0,24	0,24	1,16	1,53	5,96	16,68	2,36	0,98
96		1,6	2,2	12,2	9,6	50,6	54,2	8,5	5,63
		±	±	±	±	±	±	±	±
		0,24	0,37	0,49	1,53	7,38	3,96	1,47	2,0
120		1,6	2,0	13,0	12,2	73,6	53,4	9,2	6,1
		±	±	±	±	±	±	±	±
		0,25	0,0	0,32	1,24	8,84	8,03	1,77	0,62
144		1,4	1,8	11,4	7,4	54,2	42,8	9,3	4,9
		±	±	±	±	±	±	±	±
		0,24	0,37	0,51	1,96	12,16	2,95	1,68	2,12
168		1,8	1,6	11,0	11,0	83,4	72,4	6,7	8,47
		±	±	±	±	±	±	±	±
		0,20	0,4	0,71	1,41	17,9	11,53	1,36	2,11

\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.05$ ; teste "t" Student)

\*\* : Difere significativamente ( $p \leq 0.01$ ; teste "t" Student)

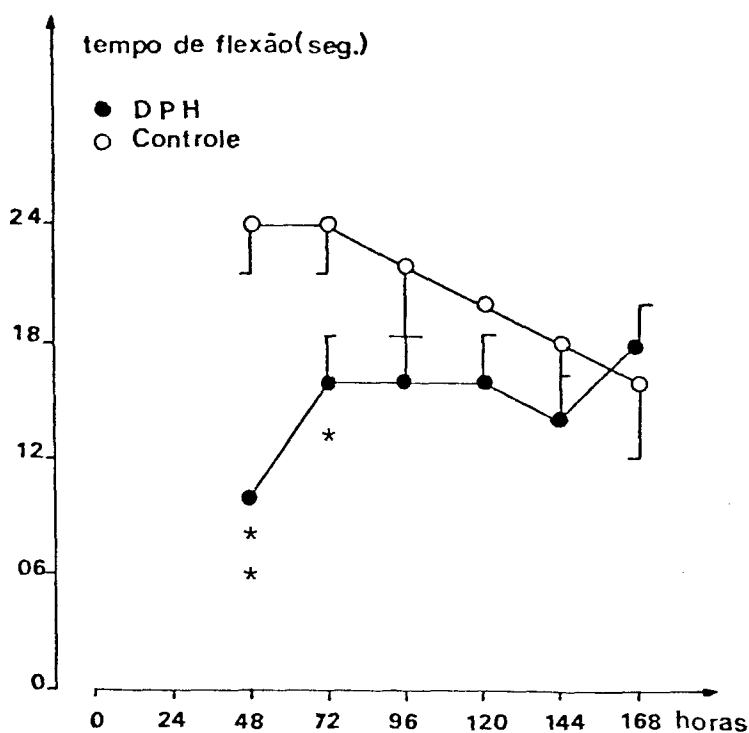


FIGURA 12. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, no tempo de flexão (TF) da convulsão induzida em ratos por eletrochoque transcorneal máximo.

\* =  $p \leq 0,05$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

\*\* =  $p \leq 0,01$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

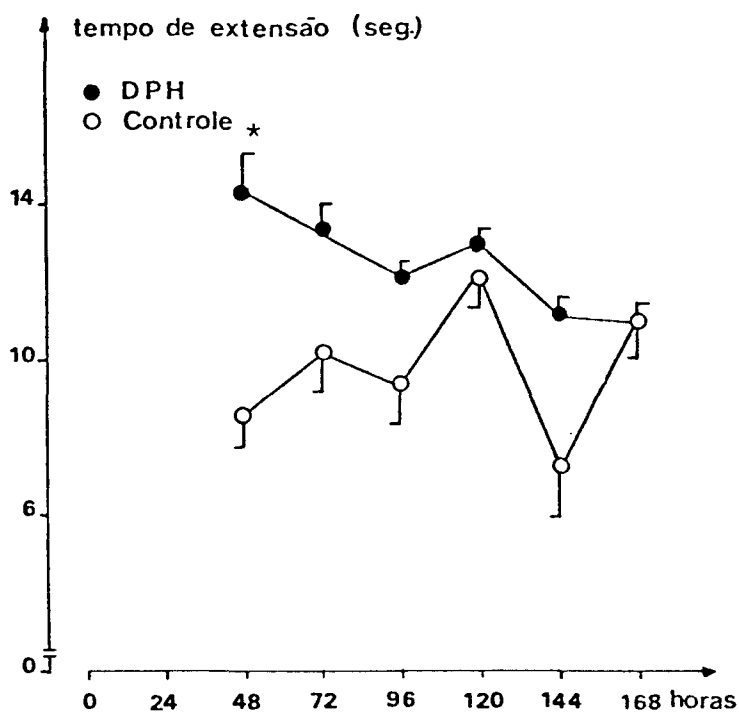


FIGURA 13. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, no tempo de extensão (TE) da convulsão induzida em ratos por eletrochoque transcorneal máximo.

\* =  $p \leq 0,05$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

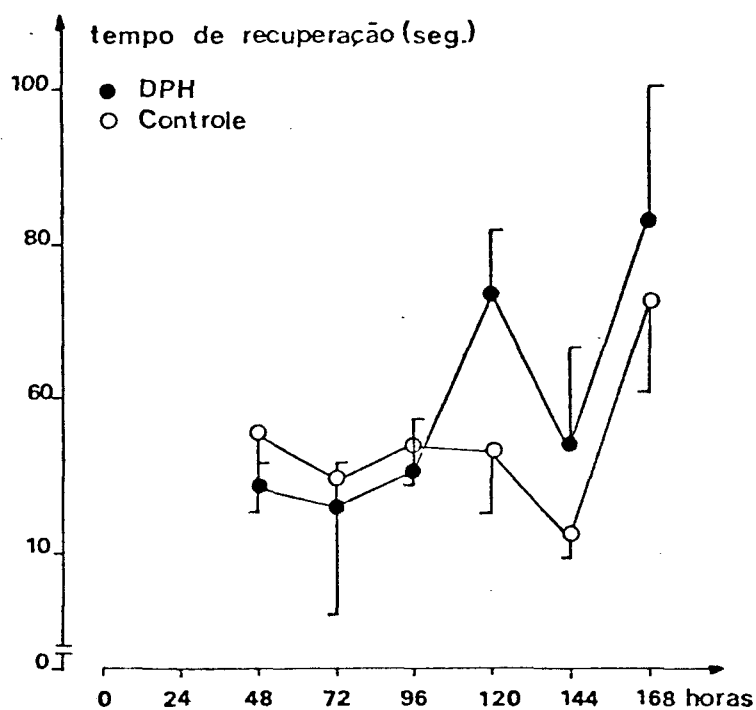


FIGURA 14. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, no tempo de recuperação (TR) da convulsão induzida em ratos por eletrochoque transcorneal máximo.

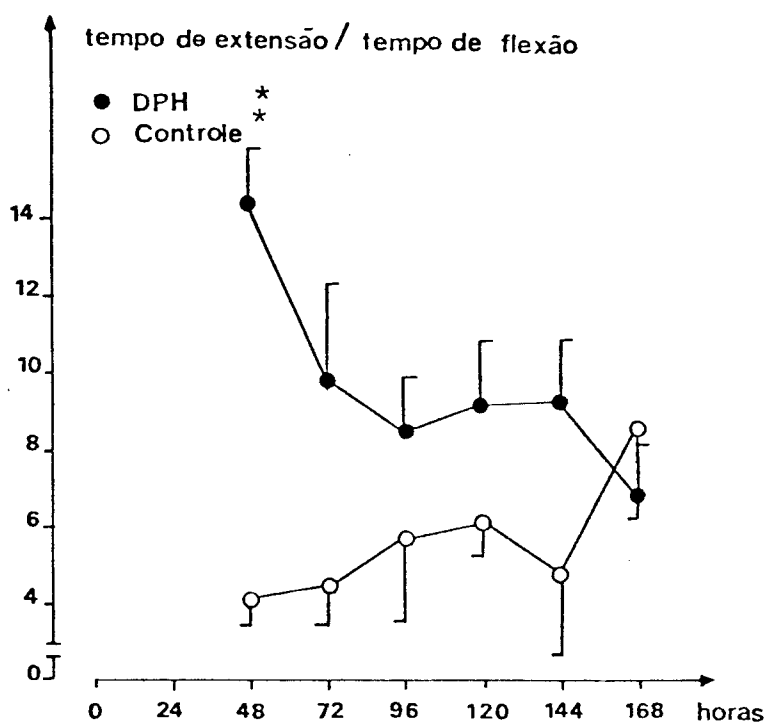


FIGURA 15. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, na relação tempo de extensão/tempo de flexão (TE/TF) da convulsão induzida em ratos por eletrochoque transcorneal máximo.

\*\* =  $p \leq 0,01$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle



4.5. EXPERIMENTO 5. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol, em ratos.

A TABELA XVI e a FIGURA 16 contêm as porcentagens de animais que apresentaram convulsões em relação às várias doses de pentilenotetrazol, 72 horas após a retirada abrupta dos respectivos tratamentos crônicos com DPH ou solução controle. Nota-se que a curva dos animais experimentais apresentou um desvio significativo à esquerda ao nível da DE<sub>50</sub> em relação à curva dos controles ( $p \leq 0.05$ ). Os valores das respectivas DE<sub>50</sub> e seus respectivos limites de confiança podem ser encontrados abaixo da TABELA XVI.

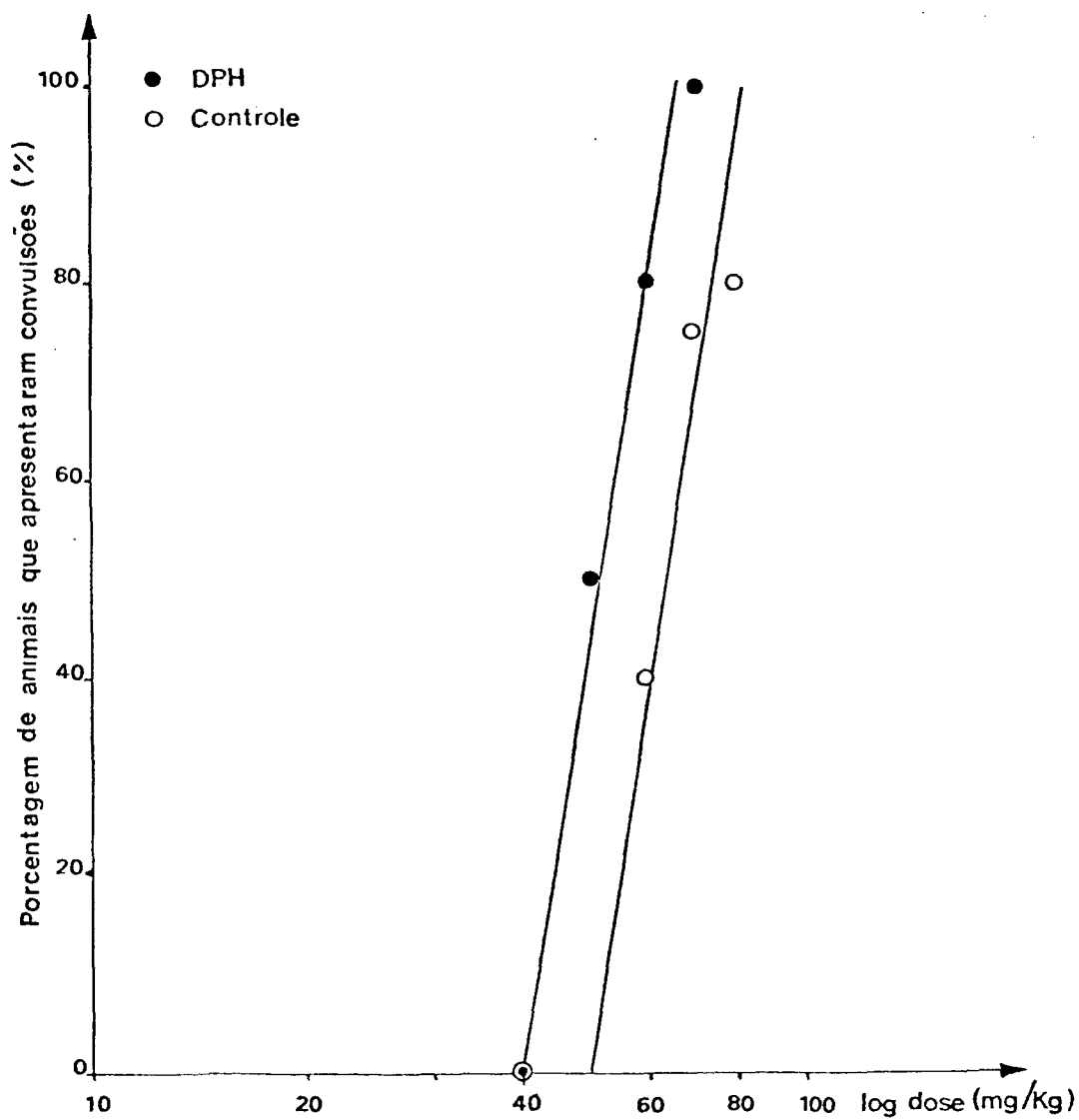
TABELA XVI - EFEITOS DA RETIRADA ABRUPTA DE DIFENILHIDANTOÍNA, ADMINISTRADA CRONICAMENTE EM DOSES CRESCENTES, NAS CONVULSÕES INDUZIDAS EM RATOS PELO PENTILENOTETRAZOL.

GRUPO EXPERIMENTAL	DOSE DE PENTILENOTETRAZOL (mg/Kg)	40	50	60	70
	PORCENTAGEM DE CONVULSÕES (%)	0	40	80	100
GRUPO CONTROLE	DOSE DE PENTILENOTETRAZOL (mg/Kg)	40	60	70	80
	PORCENTAGEM DE CONVULSÕES (%)	0	40	60	80

DE<sub>50</sub> experimental = 52 mg/Kg (44.26 a 61.10)\*

DE<sub>50</sub> controle = 62 mg/Kg (53.30 a 72.20)

\* = Difere significativamente ( $p \leq 0.05$ ; LITCHFIELD & WILCOXON)



IGURA 16. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), admi-  
nistrada cronicamente em doses crescentes, nas con-  
vulsões induzidas em ratos pelo pentilenotetrazol.

4.6. EXPERIMENTO 6. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por picrotoxina, em ratos.

A TABELA XVII e FIGURA 17 mostram as porcentagens de animais que apresentaram convulsões em relação às várias doses de picrotoxina nos animais dos grupos experimental e controle, 72 horas após a retirada abrupta dos respectivos tratamentos crônicos. Pode ser visualizado um desvio à esquerda da curva dose-resposta para o grupo experimental em relação àquela do grupo controle, ao nível da DE<sub>50</sub> ( $p < 0.05$ ). Os valores e limites de confiança das respectivas DE<sub>50</sub> podem ser encontrados abaixo da TABELA XVII.

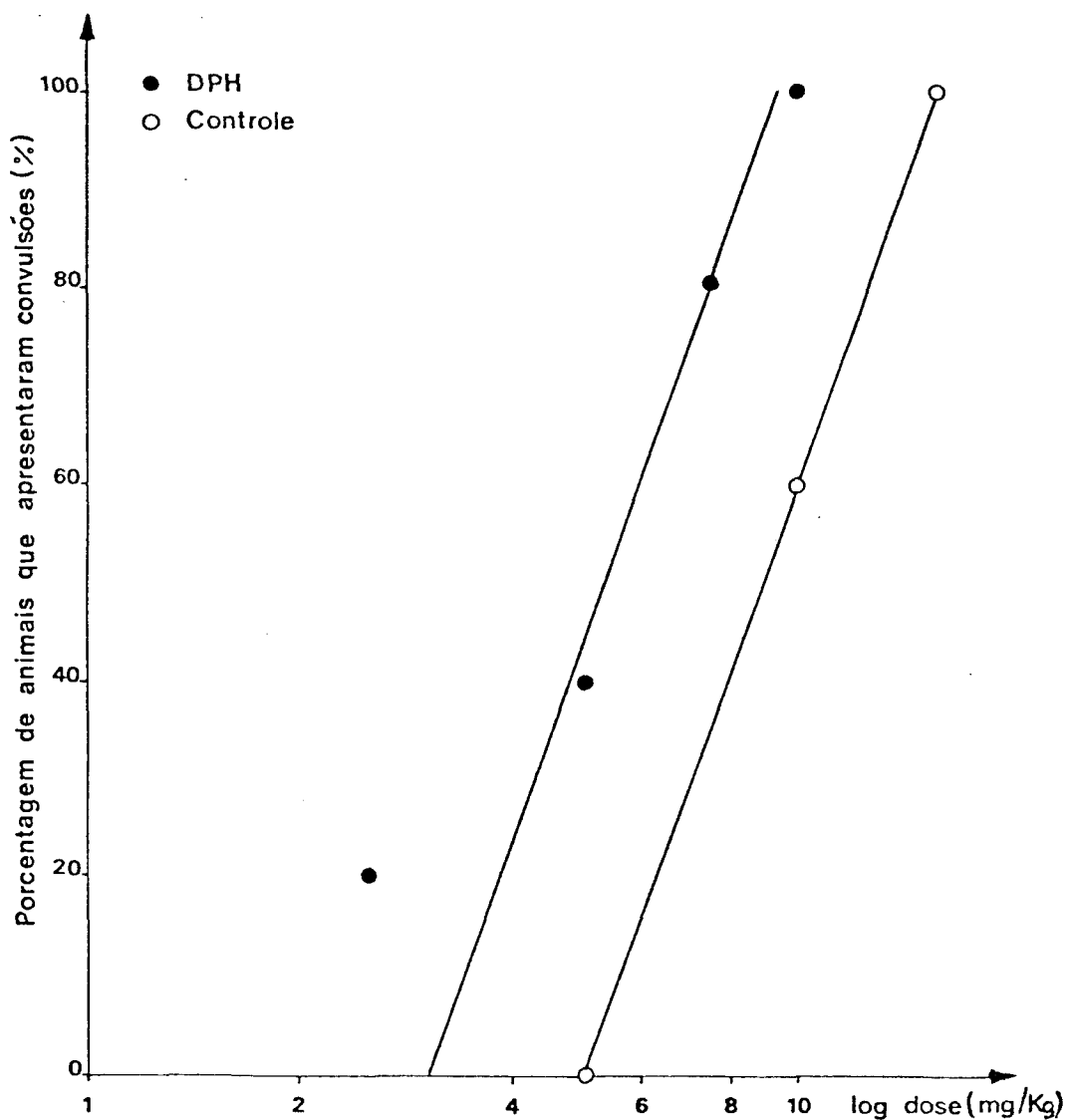
TABELA XVII - EFEITOS DA RETIRADA ABRUPTA DE DIFENILHIDANTOÍNA, ADMINIS-  
TRADA CRONICAMENTE EM DOSES CRESCENTES NAS CONVULSÕES IN-  
DUZIDAS POR PICROTOXINA.

GRUPO EXPERIMENTAL	DOSE DE PICROTOXINA (mg/Kg)	10	7.5	5	2.5
	PORCENTAGEM DE CONVULSÕES (%)	100	80	40	20
GRUPO CONTROLE	DOSE DE PICROTOXINA (mg/Kg)	15	10	5	-
	PORCENTAGEM DE CONVULSÕES (%)	100	60	0	-

DE<sub>50</sub> Experimental = 5.2 mg/Kg (3.97 a 6.8)\*

DE<sub>50</sub> Controle = 8.7 mg/Kg (5.48 a 13.50)

\* = Difere significativamente ( $p \leq 0.05$ ; LITCHFIELD & WILCOXON)



IGURA 17. Efeitos da privação de difenilhídanitoína (DPH), admi-  
nistrada cronicamente em doses crescentes, nas con-  
vulsões induzidas em ratos pela picrotoxina

4.7. EXPERIMENTO 7. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, nas convulsões induzidas por ácido 3-mercaptopropiônico, em ratos.

Na TABELA XVIII estão apresentados as médias e os erros padrões da latência (em segundos) para o aparecimento de convulsões após a administração de 30 mg/Kg de ácido 3-mercaptopropiônico, 72 horas após a retirada abrupta dos tratamentos crônicos. Pode-se observar que o grupo experimental apresentou uma latência significativamente menor que o controle para o aparecimento de manifestações convulsivas ( $p \leq 0.01$ ).

TABELA XVIII - MÉDIAS E ERROS PADRÕES DA LATÊNCIA EM SEGUNDOS PARA O APARECIMENTO DE CONVULSÕES POR ADMINISTRAÇÃO EM 30 mg/Kg DE ÁCIDO 3-MERCAPTO-PROPIÔNICO. EM ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL<sup>(1)</sup>.

GRUPO	EXPERIMENTAL	CONTROLE
LATÊNCIA (Segundos)	250.40 <sup>*</sup> ± 14.65	318.75 ± 8.5

\* =  $p < 0.01$  (teste "t" de Student)

(1) = 72 horas após a privação abrupta de difenilhidantoína, administrada cronicamente em doses crescentes.



4.8. EXPERIMENTO 8. Efeitos da retirada abrupta de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente, em doses crescentes, no peso das glândulas adrenais de ratos.

Na TABELA XIX e na FIGURA 18 estão apresentados as médias e os erros padrões do peso das glândulas adrenais pareadas em relação ao peso corporal dos animais, após a retirada abrupta dos respectivos tratamentos. Pode ser observado que os animais experimentais diferiram significativamente dos controles quanto ao peso relativo das glândulas adrenais pareadas, apenas às 24 e 48 horas após a retirada abrupta dos tratamentos crônicos ( $p \leq 0.05$ ), sendo que os animais experimentais tinham glândulas adrenais mais pesadas que os controles.

TABELA XIX - MÉDIAS E ERROS PADRÕES DO PESO DAS GLÂNDULAS ADRENAIS PAREADAS DE RATOS (mg/Kg DE PESO CORPORAL), DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E EXPERIMENTAL (1) AO LONGO DAS SESSÕES DE OBSERVAÇÃO.

HORAS GRUPOS	0	24	48	72	96	120	144	168
EXPERIMENTAL	197,28	163,08*	170,74*	150,97	92,3	151,38	117,31	136,46
	±	±	±	±	±	±	±	±
	16,03	14,17	29,12	23,08	9,03	19,63	16,96	8,4
CONTROLE	163,07	104,34	87,12	95,5	112,33	100,68	109,96	108,23
	±	±	±	±	±	±	±	±
	15,04	13,25	9,15	12,34	4,73	10,64	10,38	7,64

\*:  $p \leq 0.05$  (teste "t" de Student)

\*:  $p \leq 0.01$  (teste "t" de Student)

(1): Privados abruptamente de difenilhidantoína, administrada cronicamente em doses crescentes, imediatamente após a 1ª sessão de observação.

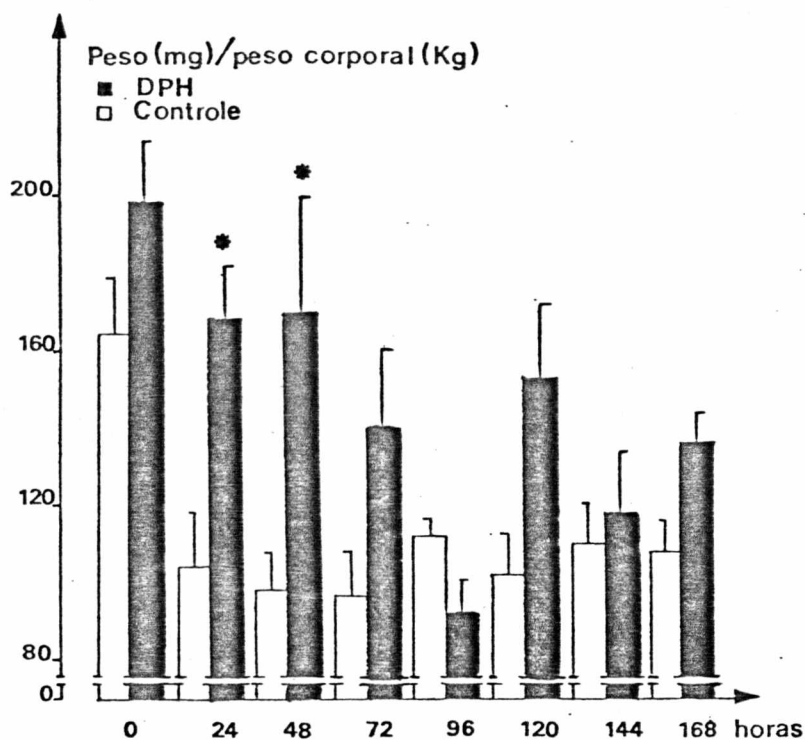


FIGURA 18. Efeitos da privação de difenilhidantoína (DPH), administrada cronicamente em doses crescentes, no peso das glândulas adrenais pareadas de ratos.

\* =  $p \leq 0,05$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle

\*\* =  $p \leq 0,01$  (teste "t" de Student), em relação ao grupo controle.

## 5. DISCUSSÃO.

## 5. DISCUSSÃO

O comportamento abrange todos os processos através dos quais um organismo percebe o mundo externo e o seu estado interno, respondendo às mudanças percebidas, isto é, é um complexo de eventos relacionados no tempo, constituindo - se de respostas aos estímulos externos e/ou internos de forma tal a modificar o estado do animal (HINDE, 1970; MANNING, 1977). Quando começamos a observar um animal, sempre selecionamos "a priori" algum aspecto particular do comportamento do mesmo para análise, negligenciando outros. Este procedimento permite identificar e definir a resposta comportamental desejada de forma inequívoca, com objetivos claros e específicos.

Do repertório comportamental de um animal há respostas que não são orientadas para um determinado objetivo, isto é, não são consumatórias, de modo que não podem ser definidas com referência a um objetivo particular, sendo denominadas de uma forma geral como "atividade espontânea" ou "atividade geral" (BINDRA, 1961). Desta forma, a atividade geral refere-se à atividade espontânea de um animal na ausência de qualquer estímulo eliciador ou reforçador identificável (BAUMEISTER et alii, 1964; GROSS, 1968; VALLE, 1975; WONG, 1979). Seus componentes podem ser identificados e quantificados por diversas metodologias. Destas, algumas, como o estabilímetro ou a roda de atividade, são falhas, pois não permitem distinguir os diferentes componentes motores específicos da mesma. Assim, um método muito empregado para a observação direta deste comportamento é o campo-aberto, possivelmente em razão de sua simplicidade facilidade e rapidez de registro dos diversos componentes da atividade geral dos animais. De fato, o campo-aberto tem sido bastante empregado para avaliar os efeitos de drogas psicotrópicas sobre a atividade geral de ratos (RYALL, 1958; JANSSEN et alii, 1960; DANDIYA et alii, 1969; MASUR & MARTZ, 1973; CUNHA & MASUR,

1978; BERNARDI & NETO, 1979; PALERMO NETO, 1979). No entanto, deve-se salientar que a atividade geral é dependente de inúmeras variáveis, como a carga genética, a idade, o estado de nutrição, a atividade da glândula adrenal, assim como de outras glândulas, a luminosidade e a temperatura, bem como do tempo de observação (RICHTER, 1927; SHIRLEY, 1929; REED, 1947; AMSEL & WORK, 1961; TREICHLER & HALL, 1962; VALLE, 1971; WALSH & CUMMINS, 1976; BUENO, 1977).

BERNARDI & PALERMO NETO (1979) observaram ser o campo-aberto uma metodologia adequada para revelar as alterações comportamentais produzidas pela retirada abrupta de neurolépticos e barbitúricos, respectivamente. O mesmo ocorreu no presente trabalho, sugerindo ser esta metodologia indicativa também dos efeitos observados após a retirada abrupta de DPH, usada cronicamente. De fato, na TABELA VI e nas FIGURAS 1, 2 e 6 verificamos que as frequências de locomoção e levantar, bem como a duração de parado, diferem significativamente entre os animais dos grupos controle e privado abruptamente de DPH.

A resposta emocional do animal ao ambiente é medida por diversos parâmetros, dentre os quais tem sido preferidos a defecação e a locomoção. Assim, a defecação tem sido tradicionalmente proposta como índice de emocionalidade por vários autores (HALL, 1934; EVANS & HUNT, 1942; BROADHURST, 1960; CANDLAND et alii, 1965; CANDLAND & NAGY, 1969; DENENBERG, 1969; ARCHER, 1973), associada (ADER, 1965) ou não (IVINSKIS, 1966, 1970) à locomoção. ARCHER (1973) tentou correlacionar a defecação à atividade nervosa simpática através de registros da frequência cardíaca, não obtendo, no entanto, sucesso. Sérias críticas, entretanto, tem suprido com relação ao emprego da defecação como índice de emocionalidade. De fato, a defecação diminuída no campo-aberto poderia ser consequência de um aumento prévio de eliminação fecal dos animais em suas gaiolas-moradia, oriunda, possivelmente, de ações centrais e/ou periféricas das drogas (SILVA & CALIL, 1975; CUNHA & MASUR, 1978). A este res

peito, PALERMO NETO (1979), trabalhando com um campo-aberto, e observando um aumento de defecação em ratos privados abruptamente de barbital sódico, administrado cronicamente, sugeriu que ocorresse nestes animais uma supersensibilidade à acetilcolina endógena liberada pela terminação nervosa parassimpática, junto aos receptores muscarínicos intestinais. De fato, ISBELL et alii (1950) observaram que a retirada de drogas depressoras, administradas cronicamente, poderia levar a um síndrome de abstinência, caracterizado por diarréias e cólicas abdominais, devido a um aumento no peristaltismo intestinal. Em nossos experimentos, os animais privados abruptamente de DPH não diferiram daqueles do grupo controle, no que diz respeito à defecação (TABELA VI e Figura 7). Esta ausência de efeito, no entanto, poderia ser consequente da diarréia, que foi observada, nos animais experimentais, a partir da administração da maior dose de DPH (200 mg/Kg), fato que, a nosso ver, acarretaria uma redução da quantidade de conteúdo intestinal disponível para ser eliminado, quando no campo-aberto.

Na primeira sessão de observação, os animais do grupo experimental apresentaram frequência de locomoção e levantar menores, em relação àquelas dos animais do grupo controle (FIGURAS 1 e 2). Este fato se deve, provavelmente, à impregnação do SNC pela droga, causando depressão da atividade locomotora uma vez que observamos nos mesmos ataxia e incoordenação motora. Como mostram as FIGURAS 1 e 2, no decorrer do tempo essas frequências foram se igualando àquelas dos animais do grupo controle, em decorrência não só da eliminação renal da droga, como também da sua metabolização hepática. A este respeito, são necessárias 48 horas para os níveis plasmáticos de DPH desaparecerem (DILL et alii, 1956; WOODBURY & ESPLIN, 1959). De fato, é interessante observar que 72 horas após a retirada abrupta de DPH a frequência de locomoção dos animais do grupo experimental foi significativamente maior que a daqueles do grupo contro

le. Isto poderia ser indicativo de uma hiperexcitabilidade reativa do SNC à depressão anteriormente causada pela droga, uma vez que neste momento os animais estariam sem a mesma. Essa maior atividade locomotora parece sugerir que ocorreram no SNC processos adaptativos, durante a administração crônica da droga.

Uma vez que o síndrome de abstinência a várias drogas se caracteriza por uma hiperexcitabilidade comportamental (UNGERSTEDT, 1971; BEUTHIN et alii, 1972; KLAUANS & RUBOVITS, 1972; FRENCH & PALMER, 1973; TARSY & BALDESSARINI, 1973, 1974; GIANUTSOS et alii, 1974; THORNBURG & MOORE, 1975; DUNSTAN & JACKSON, 1976; LAVY et alii, 1978; TABAKOFF et alii, 1978; PALERMO NETO, 1979), decorrente de um estado de hipersensibilização e hiperreatividade de todos os níveis do SNC, somático e autônomo (OKAMOTO et alii, 1977; TAGASHIRA et alii, 1978), propomos que, na presente situação, a administração crônica de DPH levou o SNC a uma adaptação celular. Estes dados são fortalecidos pela observação de que a duração de parado foi maior que na 1ª sessão de observação, e menor nas 3ª, 4ª e 5ª sessão (FIGURA 6). Após esse período de hiperexcitabilidade, compreendido entre 48 e 96 horas, os valores dos parâmetros comportamentais dos animais experimentais aproximam-se daqueles dos animais do grupo controle, indicando talvez um retorno da atividade nervosa central aos níveis de normalidade, isto é, às condições de homeostasia existentes antes da administração de DPH.

Essa hiperatividade observada após a retirada de DPH poderia ser, no entanto, decorrente de um "stress", uma vez que se sabe ser este fenômeno acompanhante do síndrome de abstinência a diversas drogas (AKIL et alii, 1976). Este fenômeno poderia ser consequente, possivelmente, à uma ativação inespecífica da Formação Reticular, de forma tal a tornar o animal mais reativo aos estímulos do meio ambiente (DE FEUDIS, 1974). Entretanto, este não parece ser o fator responsável pela hiperatividade observada em nossos experimentos, pois essa estimulação



ção seria, como já dissemos, inespecífica, levando a uma exacerbação de todos os parâmetros observados, o que não ocorreu. De fato, um estudo da FIGURA 8 nos mostra que não houve uma exacerbação geral dos parâmetros observados no campo-aberto, mas apenas as frequências de locomoção e levantar apresentaram-se aumentadas nos animais do grupo privado de DPH.

Esta adaptação celular proposta poderia ser consequência de um fenômeno de supersensibilidade central. Esta sugestão parece-nos verdadeira uma vez que há evidências não só de ser a DPH um agente bloqueador de receptores dopaminérgicos centrais (MENDEZ et alii, 1975; ELLIOTT et alii, 1977), como também de que o sistema dopaminérgico está relacionado com o controle da atividade motora (COSTALL & NAYLOR, 1975; KULKARNI & DANDIYA, 1975). A esse respeito, estudos feitos em nossos laboratórios (DE LIMA & PALERMO NETO, 1979), mostraram que a DPH bloqueia a estereotípia induzida por apomorfina em doses de até 100 mg/Kg. O mesmo trabalho mostra que doses maiores que 100 mg/Kg não afetam o referido comportamento, indicando, possivelmente, um efeito indireto através da liberação do sistema colinérgico, uma vez que a existência de um balanço entre esses dois sistemas de neurotransmissão já é conceito estabelecido (COSTALL & OLLEY, 1971; CORRODI et alii, 1972; GLOWINSKI, 1975; GROVES et alii, 1975; BARTHOLINI et alii, 1977; McGEER et alii, 1977). Assim sendo, o bloqueio dos receptores dopaminérgicos produzidos pela DPH levaria ao fenômeno de supersensibilidade, por satisfazer todas as condições para tal (SHARPLESS, 1964, 1969, 1975; COLLIER, 1966, 1968).

No entanto, além do sistema dopaminérgico, outros como o noradrenérgico, colinérgico, GABAminérgico e serotoninérgico contribuem para a regulação da função motora normal (BENEUS et alii, 1970; SVENSSON, 1971; COSTALL & NAYLOR, 1975; KULKARNI & DANDIYA, 1975; GREEN & KELLY, 1976; PIJENENBURG et alii, 1976; FILE, 1977; MULLER & SEEMAN, 1977; SMEE & OVERSTREET,

1977; RUSSEL & MACRI, 1979). A este respeito, o estado funcional dos receptores é de importância fundamental para a atividade locomotora. De fato, mudanças no grau de ativação destes receptores, principalmente nos noradrenérgicos e dopaminérgicos afetam severamente a atividade locomotora (HERMAN et alii, 1976). Assim sendo, parece-nos válido sugerir que a hiperatividade dos ratos do nosso grupo experimental, seja consequência do desenvolvimento de uma supersensibilidade nos sistemas catecolaminérgicos centrais. Este fato, sugerido anteriormente por BERNARDI (1978) para a retirada abrupta de haloperidol, administrado cronicamente foi confirmado por DE SOUZA (1979) através da construção de curvas dose-resposta à apomorfina, que mostraram, 48 horas após a retirada do haloperidol, desvio à esquerda de 2,5 vezes e, conseqüentemente, uma supersensibilidade dopaminérgica. PALERMO NETO (1979) especulou que idêntico fenômeno ocorreria para o sistema noradrenérgico central, após a retirada abrupta de barbital sódico, administrado cronicamente.

A caracterização do fenômeno de supersensibilidade central, entretanto, não pode ser feita unicamente pela observação da atividade geral dos animais; torna-se necessário sua confirmação não só através de curvas dose-resposta, como também dos outros sinais do síndrome de abstinência como, por exemplo, a perda de peso e o aumento de susceptibilidade a convulsões induzidas por diversas metodologias.

De fato, entre outros sinais do síndrome de abstinência destaca-se a perda de peso corporal (ESSIG, 1966, 1967; MORGAN, 1976; TAGASHIRA et alii, 1978). Esta redução de peso foi observada em nossos experimentos nos animais do grupo privado de DPH, a partir do terceiro dia de administração de sua maior dose, e se prolongou durante a retirada da droga até a 6ª sessão de observação (TABELA XII e FIGURA 9). Este fato parece indicar que os animais do grupo experimental tornaram-se dependentes à DPH. No entanto, poderia ser consequência também

da diarreia e, conseqüentemente da menor absorção intestinal de nutrientes.

O sítio responsável pelo fenômeno de abstinência a diversas drogas ainda é desconhecido, porém, ESSIG & FLANARY (1961) sugeriram terem as convulsões por abstinência origem no tronco cerebral, com conexões corticais difusas, uma vez que durante uma convulsão a atividade paroxismal desenvolve-se simultaneamente no tronco cerebral e em áreas corticais difusas. No entanto, essa observação não indica se o córtex é necessário para a origem e/ou evolução de tais convulsões. Como tais convulsões ocorrem em cães decorticados e descerebelados (ESSIG, 1962) o córtex cerebral parece não ter papel na origem das convulsões, nem ser um substrato necessário para sua ocorrência. Neste contexto, o Sistema Reticular Ativador parece exercer importante papel na origem do processo convulsivo (ESSIG, 1964; SHARPLESS & JAFFE, 1966). Assim, as evidências sugerem que as convulsões por abstinência a drogas parecem ser de origem subcortical. Desta forma, o aumento de susceptibilidade do córtex isolado cronicamente, quer seja cirúrgica ou farmacolôgicamente, à atividade convulsiva, dever-se-ia ao "desuso" funcional prolongado, acrescido de diversas mudanças degenerativas e/ou regenerativas que poderiam ocorrer neste córtex isolado (SHARPLESS & JAFFE, 1966).

A convulsão em última análise, consistiria numa descarga elétrica sincrônica excessiva de grupos de neurônios dentro do SNC, com concomitante alteração de suas funções (FREEMAN & LIETMAN, 1973). Os processos neuroquímicos e neurofisiológicos envolvidos nas convulsões seriam os mesmos empregados na função cerebral normal, sendo modulados por mecanismos inibitórios que normalmente impedem o disparo sincrônico. WARD & SCHMIDT (1961) propuseram que as células do foco convulsivo teriam falta de estimulação aferente normal, sendo esta sugestão fortalecida pela observação de uma redução de terminais

sinápticos nos neurônios deste foco. Esta redução na estimulação aferente poderia tornar estas células supersensíveis, sendo esta susceptibilidade, talvez, semelhante àquela produzida por desnervação no Sistema Nervoso Periférico. Os mesmos autores observaram que o foco convulsivo era eletricamente negativo em relação ao córtex vizinho, fato que sugere uma despolarização parcial deste agregado de células. Deste modo, o limiar de disparo destas células do agregado poderia ser menor que o das células normais.

Há vários mecanismos pelos quais as células supersensíveis do foco poderiam ser disparadas. Embora este fato não seja concernente ao presente trabalho, sabe-se que as descargas excessivas e periódicas desse grupo de células podem ser devidas a um ou mais dos seguintes mecanismos básicos: alterações na concentração do íon  $\text{Ca}^{2+}$ , pois uma redução nessa concentração aumenta a entrada de sódio e a susceptibilidade e convulsões; alterações na estrutura da membrana celular, talvez proteicas, que poderiam facilitar o aparecimento de convulsões; processos que afetam a bomba de sódio-potássio, aumentando ou reduzindo o potencial de repouso da membrana celular, alterando, desta forma, o limiar convulsivo; anormalidades da glia, cujas células seriam incapazes de manter o meio extracelular necessário para a função neuronal normal, absorvendo especificamente potássio, reduzindo assim a taxa intracelular deste íon, com aumento consequente da excitabilidade nervosa (ZUCKERMANN & GLASSER, 1970).

Além, desses fatores, diversas evidências experimentais sugerem que o limiar a convulsões pode ser alterado pela modificação de neurotransmissores centrais, estando estes envolvidos na iniciação, propagação e término das convulsões. Os neurotransmissores ocupam uma posição especial na área bioquímica do estudo das convulsões. Por outro lado, anormalidades nas concentrações de muitas substâncias, incluindo água,

eletrólitos, gases sanguíneos, vitaminas e hormônios também influenciam a susceptibilidade convulsiva (MAYNERT, 1969). Desta forma, algumas destas alterações podem exercer influências diretas na função neuronal quiçã mais importante que as alterações na síntese, armazenamento ou liberação de neurotransmissores em si.

Desde que CHEN et alii (1954) relataram que a reserpina diminui o limiar convulsivo induzido por eletrochoque e pentilenotetrazol em camundongos, a relação entre monoamininas cerebrais e a susceptibilidade a convulsões tem sido estudada em vários tipos de convulsões experimentais, como convulsões por eletrochoque (DE SCHAEPPDRYNER et alii, 1962; AZZARO et alii, 1972; KILIAN & FREY, 1973), por pentilenotetrazol (LESSIN & PARKES, 1959; CORCORAN et alii, 1973) e por estímulo audiogênico (LEHMAN, 1967, 1970, 1977; BOGGAN & SEIDEN, 1971; JOBE et alii, 1973). Os resultados desses trabalhos sugerem que os tratamentos farmacológicos que reduzem os níveis de monoaminas cerebrais, geralmente, aumentam a susceptibilidade ã convulsões, enquanto que aqueles que elevam esses níveis reduzem a sensibilidade convulsiva (KOE & WEISMANN, 1966; WADA et alii, 1972 ; COX & LOMAX, 1976; SAWAYA et alii, 1978; MASON & CORCORAN, 1979). Entretanto, não se chegou ainda a qualquer conclusão acerca de qual neurotransmissor-dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina ou GABA-estaria mais intimamente envolvido com a susceptibilidade convulsiva.

A este respeito, muitos pesquisadores observaram que a depleção, por diversas metodologias, das concentrações endógenas cerebrais de noradrenalina, dopamina e serotonina, geralmente, reduzem o limiar a convulsões induzidas por eletrochoque máximo (PROCKOP et alii, 1959; GRAY & RAUH, 1967; CHEN et alii, 1968; MCKENZIE & SOROKO, 1972; FUKUDA et alii, 1975 ; BROWNING & MAYNERT, 1978; JOBE et alii, 1978), eletrochoque mínimo (DE SCHAEPPDRYVER et alii, 1962; AZZARO et alii, 1972 ;

WENGER et alii, 1973), pentilenotetrazol (LESSIN & PARKES, 1959; CORCORAN et alii, 1973, 1974; FARIELLO & HORNIKIEWICZ, 1979) e estimulação sonora (SCHLESINGER et alii, 1965, 1968<sup>a</sup>, 1968; BOGGAN & SEIDEN, 1971; JOBE et alii, 1973). Algumas metodologias empregadas, porém, como a administração de reserpina, tetrabenazina e/ou 6-hidroxidopamina, levam a uma redução nos níveis das tres monoaminas, tornando difícil a avaliação do papel relativo das mesmas na regulação do limiar convulsivo. Em adição, mesmo estudos empregando compostos que alteram seletivamente os níveis dessas aminas cerebrais não auxiliaram muito o esclarecimento da modulação das convulsões, pois o fato de diferentes espécies animais, assim como de diferentes meios de indução de convulsões e diferentes compostos serem empregados nesses estudos, contribuiu para a enorme variação nos resultados encontrados, dificultando a aceitação das conclusões propostas. Devemos lembrar também que os níveis de monoaminas cerebrais representam uma somatória das interações complexas entre os vários mecanismos intracelulares, como síntese, armazenamento, liberação, recaptação e metabolismo, de forma tal que os níveis dessas monoaminas de "per se", não são suficientes para descrever o relacionamento entre elas e a susceptibilidade convulsiva. Além disso, LEHMAN (1967) propôs que o fator mais importante, relacionado com a severidade convulsiva, seja a quantidade de monoamina disponível nos sítios receptores, ao invés do nível total de monoaminas, fato este fortalecido por KELLOGG (1976).

Alguns trabalhos tem sugerido que os sistemas colinérgicos possam estar envolvidos na propagação das convulsões por estimulação elétrica da amígdala (JASPER, 1969; MAYNERT, 1969; GARDNER & WEBSTER, 1977); para outros, as catecolaminas seriam inibitórias em algumas partes do SNC e inibiriam a liberação de acetilcolina (BLOOM et alii, 1965; McLEHAN & YORK, 1967; JASPER, 1970). Neste sentido, a desinibição desse neurotransmissor, quando da administração de reserpina e / ou

6-hidroxidopamina, potenciaria as convulsões (STONE et alii, 1957; ZABLOCKA, 1963; ARNOLD et alii, 1973; MELDRUM et alii, 1975; EBEL et alii, 1979). Em adição a esses estudos, o papel inibitório do ácido gama-aminobutírico (GABA) no controle da susceptibilidade às convulsões induzidas por diversas metodologias e na patogênese das epilepsias, tem sido discutido por diversos autores (RECH & DOMINO, 1960; MAYNERT & KAJ, 1962; ROA et alii, 1964; TOWER, 1976; SCHECHTER et alii, 1977; BENEDITO, 1978; COOPER et alii, 1979; FREY et alii, 1979; RIBACK et alii, 1979). Assim, diversos trabalhos vem relacionando os ácidos gama-amino-butírico (GABA) e L-glutâmico com os distúrbios convulsivos (MELDRUM, 1975; TOWER, 1976), parecendo ser a reação entre esses dois ácidos fator muito importante para a manifestação convulsiva (BENEDITO, 1978), pois o ácido glutâmico administrado intraventricular, intracarotídea ou intracerebralmente produz convulsões, e estas podem ser impedidas pelo GABA (MAYNERT, 1969).

WOODBURY & ESPLIN (1959) chamaram atenção para o fato de que a medida do limiar a convulsões, não interessando o tipo de estímulo eliciador, envolve outros fatores além da simples aplicação do estímulo requerido para a excitação inicial dos neurônios envolvidos. Assim, para uma convulsão mínima ser evocada, é necessário que um número substancial de neurônios descarregue num período finito de tempo. Esses autores denominaram este grupo de neurônios de "oscilador" para distingui-lo do foco convulsivo ou estímulo que serve para dispará-lo. Desta forma, para uma convulsão clônica ser evocada, esse grupo de neurônios localizados no tronco cerebral superior, o "oscilador", deve ser excitado. A sua ativação vai depender de sua sensibilidade ao estímulo experimental como, por exemplo, o som de uma intensidade adequada (JOBE et alii, 1973; SWINYARD, 1973). Os sistemas de neurotransmissores que parecem estar envolvidos no disparo do "oscilador", são o colinérgico e o GABAminérgico (MAYNERT, 1979). A noradrenalina endógena parece ter pouca ou

nenhuma influência na sensibilidade deste componente do mecanismo convulsivo, mas está relacionada com a propagação desta atividade (LEHMAN & BUSNEL, 1963). Assim, seu principal papel nos fenômenos convulsivos seria inibir o espalhamento da atividade convulsiva pelo cérebro (JOBE et alii, 1973). A serotonina, por sua vez, teria papel semelhante, e sua depleção, assim como a de noradrenalina, "liberaria" a influência inibitória da transmissão nervosa, levando a uma maior susceptibilidade aos estímulos convulsivos (BONNYCASTLE et alii, 1957; CHEN & BOHNER, 1961; KOE & WEISSMAN, 1966; SHCLESINGER et alii, 1968).

As convulsões induzidas por diversas metodologias experimentais na abstinência de diferentes drogas, são nada mais que uma manifestação da susceptibilidade aumentada do tecido cerebral à atividade convulsiva, após um prolongado período de depressão. Essa excitabilidade aumentada envolveria não só o cérebro anterior, como também um desarranjo da atividade em estruturas subcorticais como o hipocampo, e segundo SWINYARD (1973) parecem ter mecanismos bioquímicos comuns, que envolvem de uma forma ou outra os diversos neuro-transmissores centrais.

Nossos resultados indicam que os animais privados abruptamente de DPH apresentaram-se mais susceptíveis às convulsões induzidas por diferentes métodos, no período compreendido entre 48 e 72 horas após a remoção da droga, período este coincidente com a hiperatividade observada nos animais experimentais, quando no campo-aberto. Assim, os animais do grupo experimental apresentaram às 72 horas uma exacerbação da resposta ao estímulo audiogênico, indicada pelo aparecimento de diversos graus de atividades motoras convulsivas, o que não ocorreu com os do grupo controle (TABELA XIII e FIGURA 10). Interessante ressaltar o fato de que às 48, 72 e 144 horas (TABELA XIV e FIGURA II) os animais do grupo experimental apresentaram uma menor defecação na caixa de estimulação audiogênica,



fato que parece não ser indicativo de menor reatividade emocional, uma vez que, como já foi dito, poderia ser consequente do prévio aumento de eliminação fecal nas gaiolas-moradia.

Sabendo-se também que uma nutrição inadequada poderia levar a uma redução na quantidade de vitamina B<sub>6</sub>, que é fundamental para o funcionamento adequado do SNC de mamíferos, e que uma deficiência desta vitamina resulta em convulsões (TOWER 1956; LOTT et alii, 1978), por redução nos níveis de GABA, testamos as convulsões induzidas por estímulo sonoro em animais privados de comida por um período idêntico àquele em que os animais do grupo experimental apresentaram redução de peso. No entanto, embora esses animais privados de comida tivessem uma redução no peso corporal de cerca de 10% equivalente à perda observada nos animais do grupo experimental, não se mostraram mais sensíveis às convulsões que os do grupo controle, quando submetidos à estimulação audiotônica. Isto parece descartar, a possibilidade de que a susceptibilidade aumentada às convulsões dos animais privados abruptamente de DPH em nossos experimentos, fosse consequente a uma redução de vitamina B<sub>6</sub>, devido a uma menor ingestão de comida por esses animais.

Quanto às convulsões induzidas por eletrochoque transcorneal máximo, os animais do grupo experimental apresentaram às 48 horas um tempo de flexão menor, e um de extensão maior que os do grupo controle (TABELA XV e FIGURAS 12 e 13). Sendo característico de drogas anticonvulsivantes um aumento na duração da flexão e uma redução da extensão (TEDESCHI & SWINYARD, 1958). Nossos resultados parecem indicar que os animais do grupo experimental apresentaram-se mais sensíveis à convulsão induzida por eletrochoque máximo. Isto é fortalecido pela análise da relação "tempo de extensão/tempo de flexão" (FIGURA 15), que é inversamente relacionada à atividade anticonvulsivante de uma determinada droga (CARLINI et alii, 1973), e que à 48 horas foi maior nos animais do grupo experimental.

Essa maior sensibilidade convulsiva dos animais do grupo experimental, foi evidenciada também quando se empregou pentilenotetrazol para indução de convulsões (TABELA XVI e FIGURA 16). Com efeito, esses animais mostraram um desvio à esquerda na curva dose-resposta ao pentilenotetrazol, fato que sugere, fortemente, ser esta sensibilidade de exarcebada às convulsões, a tradução de um fenômeno de supersensibilidade central (SHARPLESS, 1969; TARSY & BALDESSARINI, 1974; FLEMING, 1976). Como já discutido anteriormente, todas essas metodologias empregadas para a indução de convulsões parecem ter como mecanismo básico alterações nos níveis de catecolaminas - noreadrenalina, dopamina e/ou serotonina. Em adição a esses resultados, a indução de convulsões por intermédio de métodos que, possivelmente interfiram com os níveis de GABA cerebrais, como a picrotoxina (TABELA XVII e FIGURA 17) e o ácido 3-mercaptopropiônico (TABELA XVIII), também indicam que os animais do grupo experimental estavam mais sensíveis às convulsões 72 horas após a retirada abrupta do tratamento crônico com DPH. A constatação de um desvio à esquerda da curva dose-resposta também à picrotoxina nos animais privados de DPH, fortalece nossa sugestão anterior de que o tratamento crônico com DPH levaria ao desenvolvimento de um fenômeno de supersensibilidade central, que se manifestaria como o síndrome de abstinência, após sua retirada abrupta. Esse síndrome se caracterizaria por uma hiperatividade e uma susceptibilidade aumentada a qualquer estímulo convulsivo.

Como já salientado quando das considerações sobre atividade geral, esses resultados poderiam ser decorrentes do "stress" consequente aos tratamentos empregados. Nesse particular, embora simples, uma das indicações da atividade adrenocortical que tem sido tradicionalmente empregada para mensurar o grau de "stress" a que os animais estão sujeitos, é o peso relativo das glândulas adrenais desses animais (BRAIN e BENTON, 1979). Nesses estudos o peso relativo do tecido adrenal é considerado diretamente correlacionado à quantidade de "stress"

a que os mesmos estão sujeitos. Assim, animais que passaram por maior "stress" apresentariam glândulas adrenais mais pesadas. Nossos resultados indicam que os animais privados de DPH tinham glândulas adrenais mais pesadas que os do grupo controle, às 24 e 48 horas (TABELA XIX e FIGURA 18). Raciocinando como acima exposto, esses animais estariam mas "estressados" e, portanto, mais respondentes à estimulação externa. No entanto, esse tipo de mensuração do nível de atividade da glândula adrenal é bastante grosseiro, pois não leva em consideração as mudanças relativas no peso do córtex e/ou medula adrenal, o que pode ser de grande importância, uma vez que cada um desses componentes glandulares secreta substâncias específicas; também não leva em conta o peso da cápsula de tecido conjuntivo que envolve a glândula, e que pode variar consideravelmente de um animal para outro; e finalmente, não considera o conteúdo de sangue da glândula, fatores estes que podem alterar sensivelmente o peso glandular. Deste modo, seria necessário o emprego de outros estudos complementares como estudos histoquímicos e bioquímicos, a fim de se obter uma avaliação fidedigna da atividade adrenocortical. Além do mais, como sugerimos, a ausência de alterações nas frequência e duração de limpeza apontam como direção a ausência de "stress" nos animais do grupo experimental. Mesmo assim, se estivesse presente, o efeito seria oposto ao observado. De fato, no que diz respeito a convulsões, sabemos que o "stress", aumentando a atividade catecolaminérgica no cérebro, retardaria o desenvolvimento das mesmas (BARCHAS & FREEDMAN, 1963; GORDON et alii, 1966; CORRODI et alii, 1971). Nossos dados mostram que os animais do grupo experimental tinham não só glândulas adrenais mais pesadas como também apresentavam maior susceptibilidade a estímulos convulsivos.

Recentemente tem surgido relatos de coréias e distonias em associação com a intoxicação por DPH (CHADWICK et alii, 1976; ELLIOTT et alii, 1977), sendo que tais síndromes extrapiramidais não tem sido, entretanto, observados com

outros anticonvulsivantes. As discinesias produzidas por DPH são semelhantes às produzidas por drogas antipsicóticas (CHADWICK et alii, 1976), que acredita-se sejam resultantes de um efeito dos neurolépticos nos receptores dopaminérgicos centrais (KLA WANS, 1973; MARSDEN, 1973). Existem algumas evidências de que a DPH possa possuir propriedades farmacológicas semelhantes, pois esta droga diminui, em homens, a resposta terapêutica a L - DOPA na doença de Parkinson, e bloqueia o rodar induzido por L - DOPA em roedores com lesões nigroestriatais unilaterais (MENDEA et alii, 1975), assim como o comportamento estereotipado induzido por apomorfina (ELLIOTT et alii, 1977; DE LIMA & PALERMO NETO, 1979). Tais ações bloqueadoras dopaminérgicas poderiam ser ineficazes numa droga anticonvulsivante, uma vez que a administração de antagonistas dopaminérgicos resulta numa susceptibilidade aumentada a convulsões (MELDRUM et alii, 1975). Entretanto, os mecanismos pelos quais a DPH influencia os sistemas dopaminérgicos permanecem incertos, embora sua ação pareça envolver especificamente a área estriatal (ELLIOTT et alii, 1977). Assim sendo, é possível que para a compreensão do fato seja necessário levarmos em consideração também a modulação da função estriatal pelos sistemas colinérgicos, GABAminérgicos, serotoninérgicos e/ou noradrenérgicos (CHADWICK et alii, 1975, 1976, 1977, 1978; ELLIOTT et alii, 1977; LUDHOLF & LUND, 1977). Ademais, o balanço existente entre estes sistemas poderia ser alterado pela DPH, levando à liberação de processos excitatórios, o que acarretaria uma hiperatividade e um aumento na sensibilidade convulsiva, de forma semelhante ao proposto por PALERMO NETO (1979) para o barbital sódico.

No entanto, os mecanismos pelos quais a DPH interfere com os níveis de dopamina e de outros neurotransmissores centrais permanecem desconhecidos. A este respeito, sabemos que a DPH bloqueia vários processos de liberação de neurotransmissores dependentes de cálcio como o de noradrenalina, em fatias

de cérebro (PINCUS & LEE, 1973) e nas junções neuromusculares (YAARY et alii, 1977), por ação ao nível de proteínas às quais a DPH se liga, inibindo assim sua fosforilação, processo este dependente do cálcio. BONNYCASTLE et alii (1957) relataram que a DPH aumenta a concentração de serotonina no cérebro de ratos. GREEN & GRAHAME-SMITH (1975) demonstraram que a DPH aumenta o "turnover" de serotonina sem alterar o seu nível cerebral. Em homens, a DPH aumenta as concentrações dos metabólitos de serotonina e de dopamina, ácido 5-hidroxi-indolacético e ácido homovanílico, respectivamente, no líquido céfalo-raquidiano (CHADWICK et alii, 1975; REYNOLDS, 1975). Por outro lado, as hidantoínas, que são análogos estruturais do ácido gama-aminobutírico (GABA), poderiam competir com o mesmo em altas doses (MELDRUM, 1975) e assim resultar em um decréscimo dos níveis de GABA (HITCHCOCK & GABRA-SANDERS, 1977), o que, talvez, levaria a uma sensibilidade convulsiva exarcebada.

Como citado anteriormente, a identificação dos fatores neuroquímicos associados à susceptibilidade a convulsões tem sido o objetivo de muitos pesquisadores, sem que se tenha chegado à qualquer conclusão definitiva sobre o assunto. Assim, é de extrema importância a análise das informações disponíveis acerca da relação entre susceptibilidade a convulsões e as concentrações de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, glutamato, GABA e glicina. Assim sendo, são necessários experimentos nos quais sejam feitos tratamentos prévios com diversas substâncias que modifiquem a atividade destes diversos sistemas cerebrais, a fim de se identificar qual(is) o(s) sistema ou sistemas centrais, envolvido(s) nessa sensibilidade exarcebada a convulsões induzidas pelos diferentes estímulos. Estudos preliminares já foram feitos em nossos laboratórios, indicando que o pré-tratamento de animais privados de DPH com fenoxibenzamina (5mg/Kg), um bloqueador de receptores alfa-adrenérgicos (PALERMO NETO, 1979), ou escopolamina (30 mg/Kg), um blo

queador de receptores muscarínicos (FRIEDMAN et alii, 1969), protege os animais das convulsões induzidas audiogenicamente. O mesmo não ocorre quando os animais são pré-tratados com haloperidol (1mg/Kg), um bloqueador de receptores dopaminérgicos (JANSSEN, 1967).

Em adição a esses dados, salientamos o fato de que a DPH leva ao desenvolvimento de uma tolerância funcional nos sistemas centrais, isto é, em última análise a uma supersensibilidade central, já comprovada experimentalmente por alguns autores (DE SALVA, 1956; FREY & KAMPMANN, 1965). Devemos lembrar, no entanto, que há dois tipos distintos de tolerância: uma denominada metabólica ou disposicional, que inclui mudanças na absorção, distribuição, excreção e metabolismo, das drogas que por sua vez levaria a uma redução na intensidade e duração do contato desta com o tecido onde exerce sua ação, o tecido alvo; esta tolerância metabólica pode ser induzida também por aumento da síntese de enzimas microssomais hepáticas que metabolizam a droga (CONNEY et alii, 1960), e também da ligação da mesma com sítios não específicos, os receptores silenciosos (COLLIER, 1966). O segundo tipo de tolerância foi denominado funcional, tecidual ou farmacodinâmica; inclui mudanças nas propriedades e funções do tecido alvo, que fica menos sensível à exposição da droga; exemplos são a redução de sensibilidade do SNC, ou outros órgãos alvo à droga (KALANT et alii, 1971). O fato de não podermos descartar ocorrência de uma tolerância metabólica à DPH, pois esta é metabolizada pelo fígado, não invalida, no entanto, nossa sugestão da ocorrência de um fenômeno tolerância funcional por desenvolvimento, possivelmente, de um fenômeno de supersensibilidade central, pois nossos resultados atestam este fato não só pelo aumento observado em parâmetros da atividade geral (FIGURAS 1 e 2), como pela maior sensibilidade convulsiva dos animais do grupo experimental, caracterizada pelo deslocamento à esquerda das curvas dose-resposta (FIGURAS 16 e 17).

## 6. CONCLUSÕES.

tratamento crônico com DPH, em doses crescentes, promove o desenvolvimento de um fenômeno de supersensibilidade central visando, possivelmente, manter as condições de homeostasia do organismo animal. Esse fenômeno se traduziria, na retirada abrupta da droga, pelo síndrome de abstinência, caracterizado pelo aumento da atividade locomotora e o aparecimento dos distúrbios convulsivos.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS <sup>(1)</sup>

- ADER, R. - Effects of early experience and differential housing on behaviour and susceptibility to gastric erosions in rat. J. Comp. Physiol. Psychol., 60: 233-8, 1965.
- AKIL, H.; MADDEN, T.; PATRICK, R.L.; BARCHAS, J.D. - Stress induced in endogenous opiate peptides: concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone. In: KOSTERLITZ, H.W., ed., Opiates and endogenous opioid peptides. North. Holland, 1976, p. 63.
- AMSEL, A. & WORK, M.S. - The role of learned factors in spontaneous activity. J. Comp. Physiol. Psychol., 54: 527-32, 1961.
- ANDÉN, N.E.; RUBENSON, A.; FUXE, K.; KOKFELT, T. - Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. J. Pharm. Pharmacol., 19: 627-9, 1967.
- ANDÉN, N.E. & FUXE, K. - A new dopamine-hydroxylase inhibitor: effects on the noradrenaline concentration and on the action of L-DOPA in the spinal cord. Brit. J. Pharmacol., 43: 747-56, 1971.
- ANDREW, A.E.; WOODS, J.F.; SHERWIN, A.L. - Peripheral nerve function in long-term therapy with diphenylhydantoin. Neurology, 24: 411-7, 1974.

---

(1) DE ACORDO COM:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, Rio de Janeiro. Normalização da Documentação no Brasil: PB/66. Rio de Janeiro, 1970.

- ARCHER, J. - Tests for emotionality in rats and mice: a review. Anim. Behav. 21: 205-35, 1973.
- ARNOLD, P.A.; RACINE, R.J.; WISE, R.A. - Effects of atropine, reserpine, 6-hydroxydopamine and handling on seizure development in the rat. Exp. Neurol., 40: 457-70, 1973.
- AZZARO, A.J.; WENGER, G.R.; CRAIG, C.R.; STITZEL, R.E. - Reserpine-induced alterations in brain amines and their relationship to changes in the incidence of minimal electroshock seizures in mice, J. Pharmacol. Exp. Ther. 180: 558-68, 1972.
- BARCHAS, J. & FREEDMAN, D. - Brain monoamines: response to physiological stress. Biochem. Pharmacol., 12: 1232-5, 1963.
- BARTHOLINI, G.; STADLER, H.; GADEA-CIRIA, M.; LLOYD, K.G. - Interaction of dopaminergic and cholinergic neurons in the extrapyramidal and limbic systems. Adv. Biochem. Psychopharmacol., 16: 391-5, 1977.
- BARTLET (1954). Apud: MORRISON, D.F. Multivariate Statistical Methods 2<sup>nd</sup> edition, New York, McGraw Hill, 1976.
- BAUDRY, M.; MARTRES, M.P.; SCHWARTZ, J.C. - Modulation in the sensitivity of noradrenergic receptors in the CNS studied by the responsiveness of the cyclic AMP system: Brain Res., 116: 111-24, 1976.
- BAUMEISTER, A.; HAWKINS, W.; CROMWELL, R. - Need states and activity level. Psychol. Bull., 61: 438-53, 1964.
- BELKNAP, J.K.; ONDRUSEK, G.; BERG, J.; WADDINGHAM, S. - Barbiturate dependence in mice: effects of continuous vs. discontinuous drug administration. Psychopharmacology, 51: 195-8, 1977.

- BENEDITO, M.A.C. - A ação anticonvulsivante dos derivados da "Cannabis Sativa" e o sistema de neurotransmissão central do ácido gama-aminobutírico, São Paulo, 1978 (Tese de doutoramento - Escola Paulista de Medicina)
- BENEUS, V.; BENESOVÁ, O.; KAZDOVÁ, E.; LAT, J. - Brain monoamines exploratory activity and defecation rate in rats. Activ. Nerv. Super., Praha, 12: 87-8, 1970.
- BERNARDI, M.M. - Haloperidol e atividade geral. São Paulo, 1978. (Tese de mestrado - Instituto de Ciências Biomédicas da USP).
- BERNARDI, M.M. & PALERMO NETO, J. - Effects of abrupt and gradual withdrawal from long-term haloperidol treatment on open-field behavior of rats. Psychopharmacology, 1979, (no prelo).
- BEUTHIN, F.C.; MIYA, T.S.; BLAKE, D.E.; BOUSQUET, W.F. - Enhanced sensitivity to noradrenergic agonists and tolerance development to  $\alpha$ -methyltyrosine in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther. 181: 446-56, 1972.
- BINDRA, D. - Components of general activity and the analysis of behavior. Psychol. Rev., 68: 205-15, 1961.
- BIRKMAYER, W.; DANIELCZYK, W.; NEUMAYER, E.; RIEDERER, P. - Dopaminergic supersensitivity in Parkinsonism. In: Advances in Neurology, New York, Raven Press, 1975, p. 121.
- BISCOE, T.J.; DUGGAN, A.W.; LODJE, D. - Antagonism between bicuculline, strychnine and picrotoxin and depressant amino - acids in the rat nervous system. Comp. Gen. Pharmacol., 3: 423-33, 1972.

- BLOOM, F.; COSTA, E.; SALMOIRAGH, G. - Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis. J. Pharmacol., 150: 244-52, 1965.
- BOGGAN, W.O. & SEIDEN, L.S. - DOPA reversal of reserpine enhancement of audiogenic seizure susceptibility in mice. Physiol. Behav., 6: 215-7, 1971.
- BONNYCASTLE, D.O.; GIARMAN, N.J.; PAASONEN, M.K. - Anticonvulsant compounds and 5-hydroxytryptamine in the rat brain. Brit. J. Pharmacol., 12: 228-31, 1957.
- BOURA, A.L.A. & GREEN, A.F. - Comparison of bretylium and guanethidine: tolerance and responses to sympathomimetic amines. Brit. J. Pharmacol., 19: 13-41, 1962.
- BRAIN, P. & BENTON, D. - The interpretation of physiological correlates of differential housing in laboratory rats. Life Sci. 24: 99-116, 1979.
- BROADHURST, P.L. - Experiments in psychogenetic. In: Eysenck, H.J. Experiments in personality. London, Routledge and Kegan and Paul, 1960.
- BROWNING, R.A. & MAYNERT, E.W. - Effect of intra-cisternal 6-hydroxydopamine on seizure susceptibility in rats. Europ. J. Pharmacol., 50: 97-101, 1978.
- BUENO, J.L.O. - Efeitos da sinalização e do não reforçamento sobre o repertório comportamental do rato. São Paulo, 1977. (Tese de doutoramento - Instituto de Psicologia da USP).

- BUNNEY, B.S.; AGHJANIAN, G.K.; ROTH, R.M. - Comparison of effects of L-DOPA amphetamine on firing rate of rat dopaminergic neurons. Nature New Biol., 245: 123-5, 1973.
- CANDLAND, O.K.; CULBERTSON, J.L.; MOYER, R.S. - Parameters affecting adaptation to and retention of open-field elimination in the rat. Anim. Behav., 13: 46-51, 1965.
- CANDLAND, D.K. & NAGY, Z.M. - The open-field: Some comparative data. Ann. N.Y. Acad. Sci., 159: 831-51, 1969.
- CANNON, W.B. - A law of denervation. Amer. J. Med. Sci., 198 : 737-50, 1939.
- CANNON, W.B. & ROSENBLUETH, A. - The supersensitivity of denervated structures. New York, [McMillan], 1949.
- CARLINI, E.A.; LEITE, J.R.; TANNHAUSER, R.; BERARDI, A.C. - Cannabidiol and Cannabis sativa extract protect mice and rat against convulsive agents. J. Pharm. Pharmacol., 25: 664-5, 1973.
- CARLSON, K.R. - Supersensitivity to apomorphine and stress two years after chronic methadone treatment. Neuropharmacology, 16: 795-8, 1977.
- CARLSON, K.R. & EIBERGEN, R.D. - Susceptibility to amphetamine-elicited dyskinesias following chronic methadone treatment in monkeys. Ann. N.Y. Acad. Sci., 281: 336-49, 1976.
- CHADWICK, D.; HARRIS, R.; JANNER, P.; REYNOLDS, E.H.; MARSDEN, C.D. Manipulation of brain serotonin in the treatment of myoclonus. Lancet, 2: 435-6, 1975.

- CHADWICK,D.; REYNOLDS,E.H.; MARSDEN,C.D. - Anticonvulsant - induced dyskinesias: a comparison with dyskinesia induced by neuroleptics. J. Neurol. Neurosurg.Psych., 39: 1210-8,1976.
- CHADWICK,D.; JENNER,P.; REYNOLDS,E.H. - Serotonin metabolism in human epilepsy. Ann. Neurol., 1: 218-24, 1977.
- CHADWICK,D.; TRIMBLE,M.; JENNER,P.; DRIVER,M.V., REYNOLDS, E. H. - Manipulation of cerebral monoamines in the treatment of human epilepsy: a pilot study. Epilepsia, 19: 3-10, 1978.
- CHASE,T.N. - Serotonergic mechanisms in Parkinson's disease Arch. Neurol., Chicago, 27: 354-6, 1972.
- CHEN,G. & BOHNER,B, - The anti-reserpine effects of certain centrally-acting agents. J. Pharmacol. Exp. Ther., 131: 179- 84 1961.
- CHEN,G.; ENSOR,C.R.; BOHNER,B.A. - Facilitation action of reserpine on the central nervous system. Proc. Soc. Exp. Biol.Med. 86: 507-10, 1954.
- CHEN,G.; ENSOR,C.R.; BOHNER,B. - Studies of drug effects on electrically induced extensor seizures and clinical implications. Arch. Int. Pharmacodyn., 172: 183-218, 1968.
- CHOI,R.L. & ROTH,R.H. - Development of supersensitivity of apomorphine-induced increases in acetylcholine levels and stereotypy after chronic fluphenazine treatment . Neuropharmacology, 17: 59-64, 1978.

- CHRISTENSEN, A.V.; FJALLAND, B.; MØLLER-NIELSEN, I. - On the super sensitivity of dopamine receptors induced by neuroleptics. Psychopharmacology, 48: 1-6, 1976.
- COLLIER, H.O.J. - Tolerance, physical dependence and receptors. Adv. Drug Res., 3: 171-88, 1966.
- COLLIER, H.O.J. - Supersensitivity and dependence. Nature, 220: 228-31, 1968.
- CONNEY, A.H.; DAVISON, C.; GASTEL, R.; BURNS, J.J. - Adaptive increase in drug-metabolizing enzymes induced by phenobarbital and other drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 130: 1, 1060.
- COOLS, A.R. & VAN ROSSUM, J.M. - Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors: a new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. Psychopharmacologia, Berlin, 45: 243-54, 1976.
- COOPER, B.R.; VÍIK, K.; FERRIS, R.M.; WHITE, H.L. - Antagonism of the enhanced susceptibility to audiogenic seizures during alcohol withdrawal in the rat by  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and "GABA mimetic" agents. J. Pharmacol. Exp. Ther., 209: 396-403, 1979.
- CORCORAN, M.E.; FIBIGER, H.C.; MCGEE, E.G.; WADA, J.A. - Potentiation of leptazol seizures by 6-hydroxydopamine. J. Pharm. Pharmacol., 25: 497-9, 1973.
- CORCORAN, M.E.; FIBIGER, H.C.; MCCAUGHRAN, J.A.; WADA, J.A. - Potentiation of amygdaloid kindling and Metrazol induced seizures by 6-hydroxydopamine in rats. Exp. Neurol., 45: 118-33, 1974.



- CORRODI,H.; FUXE,K.; LIDBRINK,P.; OLSON,L. - Minor tranquillizers, stress and central catecholamine neurons. Brain Res., 29: 1-16, 1971.
- CORRODI,H.;FUXE,K.; LIDBRINK,P. - Interaction between cholinergic and catecholnergic neurones in rat brain. Brain Res., 43 : 397-416, 1972.
- COSTALL,B. & NAYLOR,R.J. - Neuroleptic antagonism of dyskinetic phenomena. Europ. J. Pharmac., 33: 301-12, 1975.
- COSTALL,B.; NAYLOR,R.J.; PYCOCK,C. - Non-specific supersensitivity of striatal dopamine receptors after 6- hydroxydopamine lesion of the nigrostriatal pathway. Europ. J. Pharmacol. , 35: 275-83, 1976.
- COSTALL,B. & OLLEY,J.E. - Cholinergic and neuroleptic - induced catalepsy: modification by lesions by in the caudate-putamen. Neuropharmacology, 10: 297-306, 1971.
- COTMAN,C.W. - Neuronal plasticity. New York, Raven Press,1978.
- COX,B. & LOMAX,P. - Brain amines and spontaneous epileptic seizures in the mongolian gerbil. Pharmacol. Biochem Behav., 4: 263-7, 1976.
- COYLE,J.T.; SCHWARCZ,R.; BENNETT,J.P.; CAMPOCHIARO,P. -Clinical, neuropathologic and pharmacologic aspects of Huntington's disease: correlates with a new animal model. Prog. Neuro Psychopharmacol.,1: 13-30, 1977.
- CRANE,J.E. - Persistent dyskinesia. Brit. J. Psychiatr., 122 : 395-405, 1973.

- CRAIG,C.R.; CHIU,P.; COLASANTI,B.K. - Effects of diphenylhydantoin and trimethadione on seizure activity during cobalt experimental epilepsy in the rat. Neuropharmacology, 15: 485-9, 1976.
- CULVER,B. & VERNADAKIS,A. - Effects of anticonvulsant drugs on chick embryonic neurons and glia in cell culture. Dev. Neurosci., 2: 74-85, 1979.
- CUNHA,J.M. & MASUR,J. - Evaluation of psychotropic drugs with a modified open-field test. Pharmacology, 16: 259-67, 1978.
- DANDIYA,P.G.; GUPTA,B.D.; GUPTA,M.P.; PATNI,S.K. - Effects of LSD on open-field performance in rats. Psychopharmacologia, Berlin, 15: 333-40, 1969.
- DAVIS,K.L.; HOLLISTER.; TEPPER,J. - Cholinergic inhibition of methylphenidate-induced stereotypy: oxotremorine. Psychopharmacology, 56: 1-4, 1978.
- DE FEUDIS,F.V. - Central cholinergic systems and behavior. London, Academic Press, 1974.
- DE LIMA,T.C.M. & PALERMO NETO,J. - The effects of diphenylhydantoin on rat behavior. Psychopharmacology, 1979 (no prelo).
- DE SALVA,S.J. - Tolerance development to anticonvulsive drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., 116: 15-6, 1956.
- DE SCHAEPPDRYVER,A.F.; PIETTE,Y.; DELAUNOIS,A.L. - Brain amines and electroshock threshold. Arch. Int. Pharmacodyn., 140: 358-67, 1962.

- DE SOUZA, H. - Sobre o balanço entre os sistemas dopaminérgico e colinérgico centrais. São Paulo, 1979. (Tese de mestrado - Instituto de Ciências Biomédicas da USP).
- DENENBERG, V.H. - Open-field behaviour in the rat: what does it mean? Ann. N.Y. Acad. Sci., 159: 852-9, 1969.
- DILL, W.A.; KAZENKO, A.; WOLF, L.M.; GLASKO, A.J. - Studies on 5, 5'-diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man. J. Pharmacol. Exp. Ther., 116: 270-9, 1956.
- DOMINIC, J.A. & MOORE, K.E. - Supersensitivity to the central stimulant actions of adrenergic drugs following discontinuation of a chronic diet of  $\alpha$ -methyltyrosine. Psychopharmacologia, Berlin, 15: 96-101, 1969.
- DUNSTAN, R. & JACKSON, D.M. - The demonstration of a change in adrenergic receptor sensitivity in the central nervous system of mice after withdrawal from long-term treatment with haloperidol. Psychopharmacologia, Berlin, 48: 105-14, 1976.
- EBEL, A.; VIGRAN, R.; MACK, G.; MANDEL, P.O. - Cholinergic involvement in ethanol intoxication and withdrawal-induced seizure susceptibility. Psychopharmacology, 61: 251-4, 1979.
- ECHLIN, F.A. - The supersensitivity of chronically "isolated" cerebral cortex as a mechanism in focal epilepsy. Electroencephal. Clin. Neurophysiol., 11: 697-722, 1959.
- EIBERGEN, R.D. & CARLSON, K.R. - Behavioral evidence for dopaminergic supersensitivity following chronic treatment with methadone or chlorpromazine in the guinea pig. Psychopharmacology, 48: 139-46, 1976.

- ELLIOTT,P.N.C.; JENNER,P.; CHADWICK,D.; REYNOLDS,E.; MARSDEN, C.D. - The effect of diphenylhydantoin on central catecholamine containing neuronal systems. J. Pharm. Pharmacol., 29: 41-3, 1977.
- EMMELIN,N. - Supersensitivity due to prolonged administration of ganglion blocking compounds. Brit. J. Pharmacol., 14: 229-33, 1959.
- EMMELIN,N. - Supersensitivity following "pharmacological denervation". Pharmacol. Rev., 13: 17-37, 1961.
- ERNST,A.M. - Mode of action of apomorphine and dexamphetamine on gnawing compulsion in rats. Psychopharmacologia, Berlin , 10:316-23, 1967.
- ESSIG,C.F. - Convulsive and sham rage behaviors in decorticate dogs during barbiturate withdrawal. Arch. neurol. Psychiat., Chicago, 7: 471-5, 1962.
- ESSIG,C.F. - Barbiturate withdrawal convulsions in decerebellate dogs. Int. J. Neuropharmacol., 3: 453-6, 1964.
- ESSIG,C.F. - Barbiturate withdrawal in white rats. Int. J. Neuropharmacol., 5: 103-7, 1966.
- ESSIG,C.F. - Clinical and experimental aspects of barbiturate withdrawal convulsions. Epilepsia, 8: 21-30, 1967.
- ESSIG,C.F. & CARTER,W.W. - Failure of diphenylhydantoin in preventing barbiturate withdrawal convulsions in the dog. Neurology, 12: 481-4, 1962.

- ESSIG, C.F. & FLANARY, H.G. - Convulsive aspects of barbital sodium withdrawal in the cat. Exp. Neurol., 3: 149-59, 1961.
- EVANS, J.T. & HUNT, J. McV. - The emotionality of rats. Amer. J. Psychol., 55: 528-45, 1942.
- FARIELLO, R.G. & HORNYKIEWICZ, O. - Substantia nigra & pentilene tetrazol threshold in rats: correlation with striatal dopamine metabolism. Exp. Neurol., 65: 202-8, 1979.
- FELTZ, P. & DE CHAMPLAIN, J. - Enhanced sensitivity of caudate neurones to microiontophoretic injections of dopamine in 6-hydroxydopamine - treated cats. Brain Res., 43: 601-5, 1972.
- FESTOFF, B.W. & APPEL, S.H. - Effect of diphenylhydantoin on synaptosome sodium-potassium ATPase, J. Clin. Invest., 47 : 2752-9, 1968.
- FILE, S.E. - Raised brain GABA levels, motor activity and exploration in the rat. Brain Res., 131: 180-3, 1977.
- FINK, G.B. & SWINYARD, D.E. - A comparison of anticonvulsant and psychopharmacologic drugs. J. Pharm. Sci., 51: 548-51, 1962.
- FLEMING, W.W. - A comparative study of supersensitivity to norepinephrine and acetylcholine produced by denervation, decentralization and reserpine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 141 :
- FLEMING, W.W. - Changes in sensitivity of the cat's nictitating membrane to norepinephrine, acetylcholine and potassium. Biochem. Pharmacol., 12 (suppl.): 202-7, 1963<sup>b</sup>.

- FLEMING, W.W. - Altered resting membrane potential (RMP) of supersensitiv smooth muscle cells (Abst.). In: Proceedings of the fifth International Congress of Pharmacology, São Francisco, 1972.
- FLEMING, W.W. - Variable sensitivity of excitable cells: possible mechanisms and biological significance. Rve. Neurosci., 2: 43-90, 1976.
- FREEMAN, J.M. & LIETMAN, P.S. - A basic approach to the understanding of seizures and the mechanism of action and metabolism of anticonvulsants. Adv. Pediatr., 20: 291-321, 1973.
- FRENCH, S.W. & PALMER, D.S. - Adrenergic supersensitivity during ethanol withdrawal in the rat. Res. Commun. Chem. Path. Pharmac., 6: 651-62, 1973.
- FREY, H.H. & KAMPMANN, E. - Tolerance to anticonvulsant drugs. Acta Pharmacol. Toxicol., 22: 159-79, 1965.
- FREY, H.H.; POPP, C.; LÖSCHER, W. - Influence of inhibitors of the high affinity GABA uptake on seizure thresholds in mice, Neuropharmacology, 18: 581-90, 1979.
- FREYHAN, F.A. - Effectiveness of diphenylhydantoin in management of non-epileptic psychomotor excitement states. Arch. Neurol. Psychiat., 53: 370-4, 1945.
- FRIEDMAN, M.J.; JAFFE, J.H.; SHARPLESS, S.K. - Central nervous system supersensitivity to pilocarpine after withdrawal of chronically administered scopolamine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 167: 45-55, 1969.

- FUKUDA,T.; ARAKI,Y.; SUENAGA,N. - Inhibitory effects of 6-hydroxydopamine on the clonic convulsions induced by electroshock and decapitation. Neuropharmacology, 14: 579-83, 1975.
- FUXE,K.; AGNATI,L.F.; BOLMER,P.; HOKFELT,T.; LIDBRINK,P; LJUNDAHL, A.; PEREZ DE LA MORA,M.; OGREN,S. - The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepines on central catecholamines neurons. In: COSTA,E. & GREENGARD, P., Advances in Biochemical Psychopharmacology, New York , Raven Press, 1975, v. 14, p. 45-62.
- GALINDO,A. - GABA-picrotoxin interaction in the mammalian central nervous system. Brain Res., 14: 763-7, 1969.
- GARDNER,C.R. & WEBSTER,R.A. - Convulsant-anticonvulsant interactions on seizure activity and cortical acetylcholine release. Europ. J. Pharmacol., 42: 247-56, 1977.
- GARRETSON,L.K. - Pharmacology of anticonvulsants. Ped. Clin. North. Am., 19: 179-91, 1972.
- GERLACH,J. - Relationship between tardive dyskinesia, a L- DOPA-induced hyperkinesia and Parkinsonism. Psychopharmacology , 51: 259-63, 1977.
- GERLACH,J.; REISBY,N.; RANDRU,P.A. -Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the patho-physiology of tardive dyskinesia. Psychopharmacologia, Berlin, 34: 21 - 35, 1974.
- GIANUTSOS,G.; DRAWBAUGH,R.G.; HYNES,M.D.; LAL,H. - Behavioural evidence for dopaminergic supersensitivity after chronic haloperidol. Life Sci., 14: 887-98, 1974.

- GLOWINSKI, J. - Effects of neuroleptics on the nigro-neostriatal and mesocortical dopaminergic systems. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment., 54: 233-46, 1975.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. - The Pharmacological Basis Therapeutics., 2<sup>nd</sup> edition, New York, McMillan Co., 1958, p. 187.
- GORDON, R.; SPECTOR, S.; SJOERDSMA, A.; UNDEFRIEND, S. - Increased synthesis of norepinephrine and epinephrine in the intact rat during exercise and exposure to cold. J. Pharmacol. Exp. Ther., 153: 440-7, 1966.
- GRAY, W.D. & RAUH, C.E. - The anticonvulsant action of inhibitors of carbonic anhydrase: relation to endogenous amines in brain J. Pharmacol. Exp. Ther., 155: 127-34, 1967.
- GREEN, A.R. & GRAHAME - SMITH, D.G. - Amines, anticonvulsants, and epilepsy. Lancet, 15: 634-40, 1975.
- GREEN, A.R. & KELLY, P.H. - Evidence concerning the involvement of 5-hydroxytryptamine in the locomotor activity produced by amphetamine or tranlylcypramine plus L-DOPA. Brit. Pharmac., 57: 141-7, 1976.
- GROSS, C. - General activity In: WEIS KRANTZ, L., ed. Analysis of behavioral change. New York, Harper and Row, 1968.
- GROVES, P.M.; WILSON, C.J.; YOUNG, S.J.; REBEC, G.V. - Self-inhibition by dopaminergic neurons. Science, 190: 522-9, 1975.
- GUTH, L. "Trophic" influence of nerve on muscle. Physiol. Rev. 48: 645, 1968.



- HALL, C.S. - Emotional behaviour in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. J. Comp. Psychol., 18: 385-403, 1934.
- HERMANN, Z.S.; BRUS, R.; DRYBANSKI, A.; SZKILNIK, R.; SLOMINSKA ZUK, J. - Influence of 6-hydroxydopamine on the behavioral effects induced by apomorphine or clonidine in rats. Psychopharmacology, 50: 73-80, 1976.
- HERON, W. - In: SOLOMON, P.; RUBZANSKY, P.E.; LEIDERMAN, P.; MENDELSON, J.H.; TURNBULL, R.; WEXLER, D., eds., Sensory Deprivation, Cambridge, Harvard Univ. Press, 1961, p. 6-32.
- HILL, R.G.; SIMMONDS, M.A.; STRAUGHAN, D.W. - Pre-synaptic inhibition and the depressant actions of GABA and glycine in the feline cuneate nucleus: changes related to electrographic seizure activity. J. Physiol., London, 234: 83-4, 1973.
- HILL, M.W. & BANGHAM, A.D. - General depressants drug dependence: a biophysical hypothesis. Adv. Exp. Med. Biol., 59: 1-9, 1975.
- HINDE, R.A. - Animal behaviour, a synthesis of ethology and comparative psychology. 2nd edition, New York, McGraw-Hill, 1970.
- HITCHCOCK, E. & GABRA-SANDERS, T. - Effects of diphenylhydantoin on gamma-amino-butyric acid (GABA) and succinate activity in rat Purkinje cells. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry., 40: 565-9, 1977.
- HORNYKIEWICZ, O. Brain monoamines and Parkinsonism. In: BERNARD, B.K., ed. Aminergic Hypotheses of behavior: Reality or cliché?, Washington, National Institute on Drug Abuse Research Monograph., 3: 13-21, 1975.

- HORTON, R.W. & MELDRUM, B.S. - Seizures induced by allylglycine , 3-mercapto-propionic acid and deoxypyridoxine in mice and photosensitive baboons, and different modes of inhibition of cerebral glutamic acid decarboxylase. Brit. J. Pharmacol. 49: 52-63, 1973.
- HUANG, M.; ITO, A.K.S.; DALY, J.W. - Accumulation of adenosine 3', 5'-monophosphate in rat cerebral cortical slices: stimulatory effect of alpha and beta adrenergic agents after treatment with 6-hydroxydopamine, 2,3,5-hydroxyphenethylamine and dihydroxytryptamine. Molec. Pharmacol., 9: 711-7, 1973.
- HYTTEL, J. & MØLLER-NIELSEN, I. - Changes in catecholamine concentration and synthesis rate in mouse brain during the "super sensitivity" phase, after treatment with neuroleptic drugs. J. Neurochem., 27: 313-5, 1976.
- IDESTRÖM, C.M.; SCHALLING, D.; CARLQUIST, U.; SJÖQVIST, F. - Acute effects of diphenylhydantoin in relation to plasma levels. Behavioral and psychophysiological studies. Psychol Med. 2 : 111-20, 1972.
- ISBELL, H.; ALTSCHULL, S.; KARNETSKY, C.H.; ELSENMAM, A.J.; FLANARY, H.G.; FRASER, H.F. - Chronic barbiturate intoxication. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 64: 1-28, 1950.
- IVERSEN, S.D. & CREESE, I. - Behavioral correlates of dopaminergic supersensitivity. In: Advances in Neurology, New York, Raven Press, 1975, v. 9, p. 81.
- IVINSKIS, A. - A note on the open-field test of emotionality. Austr. J. Psychol., 18: 276-80, 1966.

- IVINSKIS, A. - A study of validity of open-field measures. Austr. J. Psychol., 22: 175-83, 1970.
- JAFFE, J. - Drug addiction and drug abuse. In: GOODMAN, L. & GILMAN, A. Ed., The Pharmacological basis of Therapeutics, 3rd edition, New York, MacMillan Co., 1965, p. 285-311.
- JANSSEN, P.A.J. - The pharmacology of haloperidol. Int. J. Neuro psychiat. 3 (Suppl): 10-8, 1967.
- JANSSEN, P.A.J.; JAGENEAU, A.H.; SCHELLEKENS, K.H.L. - Influence of haloperidol (r 1625) and of clorpromazine on the behaviour of rats in an unfamiliar open-field situation. Psychopharmacologia, Berlin, 1: 389-92, 1960.
- JASPER, H. - Mechanisms of propagation: extracellular studies. In: JASPER, H.; WARD, A.; POPE, A., eds., Basic mechanisms of epilepsies. Boston, Little Brown, 1969, p. 421-38.
- JASPER, H. - Neurophysiological mechanisms in Parkinsonism. In: BARBEAU, A. & McDOWELL, F., eds., DOPA and Parkinsonism. Philadelphia, Davis, 1970, p. 408-11.
- JEAVONS, P.M. - Behavioural effects of anti-epileptic drugs. Dev. Med. Child. Neurol., 18: 394, 1976.
- JOBE, P.C.; GEIGER, P.F.; RAY, T.B.; WOODS, T.W.; MIMS, M.E.; - The relative significance of spinal cord norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in electrically-induced seizure in the rat. Neuropharmacology, 17: 185-90, 1978.
- JOBE, P.C.; PICCHIONI, A.L.; CHIN, L. - Role of brain norepinephrine in audiogenic seizure in the rat. J. Pharmacol. Exp. Ther., 184: 1-10, 1973.

- KALANT, H.; LEBLANC, A.E.; GIBBINS, R.J. - Tolerance to, and dependence on, some non-opiate psychotropic drugs. Pharmacol. Rev. 23: 135-91, 1971.
- KALINOWSKY, L.B. - Convulsions in non-epileptic patients on withdrawal of barbiturates, alcohol and other drugs. A.M.A. Neurol. Psychiat., 48: 946, 1942.
- KALISHER, A.; RUTLEDGE, C.O.; PERKINS, J.P. - Effect of nerve degeneration by 6-hydroxydopamine on catecholamine-stimulated adenosine 3',5'-monophosphate formation in rat cerebral cortex. Molec. Pharmacol., 9: 619-29, 1973.
- KARLSSON, A.; FONNUM, F.; MALTHE - SORENSEN, D.; STORMMATHISEN, J. Effect of the convulsive agent 3-mercaptopropionic acid on the levels of GABA other aminoacids and glutamate decarboxylase in different regions of the rat brain: Biochem. Pharmacol., 23: 3053-62, 1974.
- KELLOGG, C. - Audiogenic seizures: relation to age and mechanisms of monoamine neurotransmission. Brain Res., 106: 87 - 103, 1976.
- KILIAN, M. & FREY, H.H. - Central monoamines and convulsive thresholds in mice and rats. Neuropharmacology, 12: 681-92, 1973.
- KLAWANS, H.L. - The pharmacology of tardive dyskinesias. Am. J. Psychiatry., 130: 82-6, 1973.
- KLAWANS, H.L.; D'AMICO, D.J.; NAUSIEDA, P.A.; WEINER, W.J. - The specificity of neuroleptic - and methysergide-induced behavioral hypersensitivity. Psychopharmacology, 55: 49-52, 1977.

- KLAWANS, H.L.Jr. & RUBOVITS, R. - An experimental model of tardive dyskinesia. J. Neural transmission., 33: 235-46, 1972.
- KOE, B.K. & WEISMAN, A. - p-chlorophenylamine: a specific depletor of brain serotonin. J. Pharmacol. Exp. Ther., 154: 499 - 516, 1966.
- KOKENGE, R.; KUTT, H.; Mc DOWELL, F. - Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals. Neurology., 15: 823-9, 1965.
- KULKARNI, S.K. & DANDIYA, P.C. - Influence of chemical stimulation of central dopaminergic system on the open-field behaviour of rats. Pharmakopsychiat., 1: 45-50, 1975.
- KUTT, H. & LOUIS, S. - Anticonvulsant drugs: I. Patho-physiological and pharmacological aspects; II. Clinical pharmacological and therapeutics aspects: Drugs, 4: 227-282, 1972.
- LANGER, S.Z.; DRASKÓCZY, P.R.; TRENDELENBURG, U. - Time-course of the development of supersensitivity to various amines in the nictitating membrane of the pithed cat after denervation and decentralization. J. Pharmacol. Exp. Ther., 163: 255-73, 1967.
- LANGER, S.Z. & TRENDELENBURG, U. - The onset of denervation supersensitivity. J. Pharmacol. Exp. Ther., 151: 73-86, 1966.
- LANGER, S.Z. & TRENDELENBURG, U. - Decrease of effectiveness of phenoxybenzamine after chronic denervation and chronic decentralization on the nictitating membrane of the pithed cat. J. Pharmacol. Exp. Ther., 163: 290-9, 1968.

- LANGER, S.Z. & TRENDELENBURG, U. - The effect of a saturable uptake mechanism on the slopes of dose-response curves for sympathomimetic amines and on the shifts of dose-response curves elicited by a surmountable antagonist. J. Pharmacol. Exp. Ther., 167: 117-42, 1969.
- LAVY, S.; MELAMED, E.; PENCHAS, S. - Tardive dyskinesia associated with metoclopramide. Brit. Med. J., 1: 79-80, 1978.
- LEHMANN, A. - Audiogenic seizures data in mice supporting new theories of biogenic mechanism in the central nervous system. Life Sci., 6: 1423-31, 1967.
- LEHMANN, A. - Relation between sympathetic ganglion activity and audiogenic seizures in mice. Life Sci., 9: 251-7, 1970.
- LEHMANN, A. - Mechanisms underlying modifications in the severity of audiogenic convulsions. Life Sci., 20: 2047-60, 1977.
- LEHMANN, A. & BUSNEL, R.G. - A study of audiogenic seizure. In: BUSNEL, R.G., ed., Acoustic Behaviour of Animals, New York, Elsevier Publ. Co., 1963, p. 244-74.
- LEHMANN, A. & FLESS, D.A. - Étude de l'action de drogues et d'inhibition du S.N.C. par le test de la crise audiotogène du rat. Psychopharmacologia, Berlin, 3: 331-43, 1962.
- LESSIN, A.W. & PARKES, M.W. The effects of reserpine and other agents upon leptazol convulsions in mice. Brit. J. Pharmacol., 14: 108-11, 1959.
- LEVY, L.L. & FENICHEL, G.M. - Diphenylhydantoin activated seizures. Neurology, 15: 716-22, 1965.

- LITCHFIELD, J.T. Jr. & WILCOXON, F. - A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther., 96: 99-113, 1949
- LLOYD, K.G. & HORNYKIEWICZ, O - Effect of chronic neuroleptic or L-DOPA administration on GABA levels in the rat substantia nigra. Life Sci., 21: 1489-96, 1977.
- LOTT, I.T.; COULOMBE, T.; DIPAOLO, R.V.; RICHARDSON, E.P.; LEVY, H.L. - Vitamin B<sub>6</sub> - dependent seizures: pathology and chemical findings in brain. Neurology, 28: 47-54, 1978.
- LOVELACE, R.E. & HORWITZ, S.J. - Peripheral neuropathy in long-term diphenylhydantoin therapy. Arch. Neurol, 18: 69 - 77, 1968.
- LUHDORF, K. & LUND, M. - Phenytoin - induced hyperkinesia. Epilepsia, 18: 409-15, 1977.
- MANNING, A. - Introdução ao comportamento animal, 2ª edição, Rio de Janeiro, Livros Tec. e Cient. Ed., 1977.
- MARSDEN, C.D. - Involuntary movements other than Parkinsonism Proc. Royal Soc. Med., 66: 27-8, 1973.
- MARTRES, M.P.; CONSTENTIN, J.; BAUDRY, M.; MARCAIS, H.; PROTAIS, P.; SCHWARTZ, J.G. - Long-term changes in the sensitivity of pre- and post-synaptic dopamine receptors in mouse striatum evidenced by behavioural and biochemical studies. Brain. Res., 136: 319-37, 1977.
- MASON, S. T. & CORCORAN, M.E. - Catecholamines and convulsions. Brain Res., 170: 497-507, 1979.

- MASUR, J. & MARTZ, R.M.W. - Failure of chlorpromazine to protect rats against the effects of shock administration during the second month of life. Psychopharmacologia, Berlin, 28: 301-7, 1973.
- MAYNERT, E.W. - The role of biochemical and neurohumoral factors in the laboratory evaluation of antiepileptic drugs. Epilepsia, 10: 145-62, 1969.
- MAYNERT, E.W. & KAJ, H.K., 1962 - On the relationship of brain  $\gamma$ -aminobutyric acid to convulsions. J. Pharmacol. Exp. Ther., 137: 114-21, 1962.
- MCGEER, P.L.; MCGEER, E.G.; HATTORI, T. - Dopamine-acetylcholine - GABA neuronal linkages in the extrapyramidal and limbic systems. Adv. Biochem. Psychopharmacol., 16: 397-402, 1977.
- MCKENZIE, G.M. & SOROKO, F.E. - The effects of apomorphine (+) - amphetamine and L-DOPA on maximal electroshock convulsions a comparative study in the rat and the mouse. J. Pharm. Pharmacol., 24: 696-701, 1972.
- MCLENNAN, H. & YORK, D. - The action of dopamine on neurones of the caudate. J. Physiol., 189: 393-402, 1967.
- MELDRUM, B.S. - Epilepsy and GABA-mediated inhibition. Int. Rev. Neurobiol., 17: 1-36, 1975.
- MELDRUM, B.; ANLEZARK, G.; TRIMBLE, M. - Drugs modifying dopaminergic activity and behaviour, the EEG and epilepsy in Papio papio. Europ. J. Pharmacol., 32: 203-13, 1975.



- MENDELSON, J.H. - Biochemical mechanisms of alcohol addiction. In: KISSIN, B. & BEGLEITER, H, ed. The Biology of alcoholism, Vol. I (Biochemistry), New York, Plenum Press, 1971, p. 513-44.
- MENDEZ, J.S.; COTZIAS, G.C.; MENA, I.; PAPAVALILIOU, P.S. - Diphenylhydantoin: blocking of levo-DOPA effects. Arch. Neurol., 32: 44-6, 1975.
- MERRIL, E.G. & WALL, P.D. - Plasticity of connections in the adult nervous system. In: COTMAN, C.W., ed., Neuronal plasticity - New York, Raven Press, 1978. p. 97-113.
- MERRIT, H.H. & PUTNAM, T.J. - Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. J. Am. Med. Assoc., 111: 1068-73, 1938.
- MOORE, K.E. & THORNBURG, J.E. - Drug-induced dopaminergic supersensitivity. In: Advances in Neurology: 93-104, 1975.
- MORGAN, W.W. - Effect of 6-hydroxydopamine pre-treatment on spontaneous convulsions induced by barbital withdrawal. Experientia, 32: 489-91, 1976.
- MORRELL, F.; BRADLEY, W.; PTASHNE, M. - Effect of diphenylhydantoin on peripheral nerve. Neurology, 8: 140-4, 1958.
- MORRELL, F.; BRADLEY, W.; PTASHNE, M. - Effect of drugs on discharge characteristics of chronic epileptogenic lesions. Neurology, 9: 492-8, 1959.
- MORRISON, D.F. - Multivariate statistical methods. 2<sup>nd</sup> edition, New York, McGraw Hill, 1976.

- MULLER,P. & SEEMAN,P. - Brain neurotransmitter receptors after long-term haloperidol: dopamine, acetylcholine, serotonin,  $\alpha$ -noradrenergic and naloxone receptors. Life Sci 21: 1751-8, 1977.
- NAHORSKI,S.R. - Behavioural supersensitivity to apomorphine following cerebral dopaminergic denervation by 6-hydroxydopamine. Psychopharmacologia, Berlin, 42: 159-62, 1975.
- NIEDERMEYER,E.; BLUMER,O.; HOLSCHEER,E.; WALKER,B.A. - Classical hysterical seizures facilitated by anticonvulsant toxicity Psychiat. Clin. 3: 71-84, 1970.
- NORRIS,F.J.; COLELLA,J.; MCFARLIN,D.- Effect of diphenylhydantoin on neuromuscular synapse. Neurology, 14: 869-76, 1964.
- NORTON,P.R.E. - The effects of drugs on barbiturate withdrawal convulsion in the rat. J. Pharm. Pharmacol. 22: 763-6, 1970.
- OBATA,K. & HIGHSTEIN,S.M. - Blocking by picrotoxin of both vestibular inhibition and GABA action on rabbit oculomotor neurons. Brain Res., 18: 538-41, 1970.
- OKAMOTO,M.; ROSENBERG,H.C.; BOISSE,N.R. - Evaluation of anticonvulsants in barbiturate withdrawal. J. Pharmacol. Exp. Ther. 200: 479-89, 1977.
- ORKAND,R.K. - Neuroglial neuronal interaction. In: JASPER,H.H.; WARD, A.A.; POPE,A., eds., Basic mechanisms of the epilepsies, Boston, Little Brown, 1969, p. 737-46.
- PALERMO NETO,J. Tolerância e dependência barbitúrica: possível adaptação funcional de sistemas noradrenérgicos centrais. São Paulo, 1979 (Tese Livre-docência -Universidade de São Paulo).

- PIJNENBURG,A.J.J.; HONIG,W.M.M.; VANDER HEYDEN,J.A.M.; VAN ROS  
SUM,J.M. - Effects of chemical stimulation of the mesolimbic  
dopamine system upon locomotor activity. Europ. J. Pharmacol.  
35: 45-58, 1976.
- PINCUS,J.H. & LEE,S.H. - Diphenylhydantoin and calcium:relation  
to norepinephrine release from brain slices. Arch. Neurol. ,  
29: 239-44, 1973.
- PLAA,G.L. - Acute toxicity of antiepileptic drugs. Epilepsia,16:  
183-91, 1975.
- PLOTNIKOFF,N.P.; ZANGG,H.E.; PETERSEN,A.C.; ARENOSEN,D.L.;ANDER  
SON,R.F. - New benzopyrans: anticonvulsant activities, Life  
Sci., 17: 97-104, 1975.
- PROCKOP,D.J.; SHORE,P.A.; BRODIE,B.B. - Anticonvulsant proper  
ties of monoamine oxidase inhibitors, Ann. N.Y. Acad. Sci.,  
80: 643-50, 1959.
- RAISMANN,G. (1970) Apud: FREEMAN,J.M. & LIETMAN,P.S. - A basic  
approach to the understanding of seizures and the mechanism  
of action and metabolism of anticonvulsants. Adv. Pediatr .  
20: 291-321, 1973.
- RASMUSSEN,S. & KRISTENSEN,M. - Choreoathetosis during phenytoin  
treatment. Acta Med. Scand., 201: 239-41, 1977.
- RECH,R.H. & DOMINO,E.F. - Effects of gamma-aminobutyric acid on  
chemically and eletrically evoked activity in the isolated  
cerebral cortex of the dog. J. Pharmacol. Ther., 130: 59-67,  
1960.

- REED, J.D. - Spontaneous activity of animals. Psychol. Bull, 44: 393-412, 1947.
- REISINE, T.D.; FIELDS, J.Z.; STERN, L.Z.; JOHNSON, P.C.; BIRD, E.D.; YAMAMURA, H.I. - Alterations in dopaminergic receptors in Huntington's disease. Life Sci, 21: 1123-8, 1977.
- REYNOLDS, E.H. - Chronic antiepileptic toxicity: a review. Epilepsia, 16: 319-52, 1975.
- RIBAK, C.E.; HARRIS, A.B.; VAUGHN, J.E.; ROBERTS, E. - Inhibitory, GABAergic nerve terminals decrease at sites of focal epilepsy. Science, 205: 211-14, 1979.
- RICHTER, C.P. - Animal behavior and internal drives. Quart. Rev. Biol., 2: 307-43, 1927.
- ROA, P.D.; TEWS, J.K.; STONE, W.E. - A neurochemical study of thiosemicarbazide seizures and their inhibition by aminooxyacetic acid. Biochem. Pharmac., 13: 477-87, 1964.
- RUSSEL, R.W. & MACRI, J. - Central cholinergic involvement in behavioral hyper-reactivity. Pharmac. Biochem. Behav., 10: 43-8, 1979.
- RYALL, R.W. - Effects of drugs on emotional behaviour in rats. Nature, London, 182: 1606-7, 1958.
- SAYERS, A.C.; BURKI, H.R.; RUCH, W.; ASPER, H. - Anticholinergic properties of antipsychotic drugs and their relation to extrapyramidal side-effects. Psychopharmacology, 51: 15-22, 1976.

- SAWAYA,C.; HORTON,R.; MELDRUM,B. - Transmitter synthesis and convulsant drugs: effects of pirydoxal phosphate antagonist and allylglycine. Biochem. Pharmacol., 27: 475-81, 1978.
- SCHECHTER,P.J.; TRANIER,Y.; JUNG,M.J.; BÖHLEN,P. - Audiogenic seizure protection by elevated brain GABA concentration in mice: effects of  $\gamma$ -acetylenic GABA and  $\gamma$ -vinyl GABA, two irreversible GABA-T inhibitors. Europ. J. Pharmacol., 45.319-28, 1977.
- SCHLESINGER,K.; BOGGAN,W.; FREEDMAN,D. - Genetics of audiogenic seizures: I. Relation to brain serotonin and norepinephrine in mice. Life Sci., 4: 2345-51, 1965.
- SCHLESINGER,K.; BOGGAN,W.O.; GRIEK,B.J. -Pharmacoogenetic correlates of pentylenetetrazol and electroconvulsive seizure threshold in mice.Psychopharmacologia, Berlin, 13: 181-8 , 1968<sup>a</sup>.
- SCHLESINGER,K.; BOGGAN,W.O.; FREEDMAN,D. - Genetics of audiogenic seizures: II. Effects of pharmacologic manipulation of brain serotonin, norepinephrine and gamma-aminobutyric acid., Life Sci., 7: 437-47, 1968<sup>b</sup>.
- SCHREIBER,R.A. & SCHLESINGER,K. - Circadian rhytms ans seizure susceptibility: effects of manipulations of light cycles on susceptibility to audiogenic seizures and on levels of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine in brain. Physiol. Behav., 8: 699-703, 1972.
- SEGAL,M. & BLOOM,F.E. - The action of norapinephrine in the rat hippocampus. Brain Res., 72: 79 - 97, 1974.

- SEGAL, D.S. & GEYER, M.A. - Pre-and post-junctional supersensitivity differentiation by intraventricular infusions of norepinephrine and methoxamine. Psychopharmacology, 50: 145-8, 1976.
- SENAULT, B. - Comportement d'agressivité intraspecifique induit par l'apomorphine chez le rat. Psychopharmacologia, Berlin, 18: 271, 1970.
- SHARPLESS, S.K. - Reorganization of function in the nervous system-use and disuse. Ann. Rev. Physiol., 28: 357-88, 1964.
- SHARPLESS, S.K. - Isolated and deafferented neurons disuse supersensitivity. In: JASPER, H.H.; WARD, A.A.; POPE, A. Basic mechanisms of the epilepsies. Boston, Little Brown, 1969, p.329-48.
- SHARPLESS, S.K. - Supersensitivity-like phenomena in the central nervous system. Fed. Proc., 34: 1990-7, 1975.
- SHARPLESS, S.K. & JAFFE, J.H. - The electrical excitability of isolated cortex during barbiturate withdrawal. J. Pharmacol. Exp. Ther., 151: 321-9, 1966.
- SHARPLESS, S.K. & HALPERN, L.M. - The electrical excitability of chronically isolated cortex studied by means of permanently implanted electrodes. Electroencephalography Clin. Neurophysiol., 14: 244-55, 1962.
- SHIRLEY, M. - Spontaneous activity. Psychol. Bull., 26: 341-65, 1929.
- SHUTTLEWORTH, E.; WISE, G.; PAULSON, G. - Choreoathetosis and diphenylhydantoin intoxication. JAMA, 230: 1170-1, 1974.

- SILVA, M. T. A. & CALIL, H.M. - Screening hallucinogenic drugs: systematic study of three behavioral tests. Psychopharmacologia, Berlin, 42: 163-71, 1975.
- SINGER, J.M. - Análise de curvas de crescimento. São Paulo, 1977. (Dissertação de Mestrado - Instituto de Matemática e Estatística da USP).
- SMEE, M.L. & OVERSTREET, D.H. - Biphasic effects of apomorphine on locomotor activity in rats. Commun Psychopharmacol., 1: 99-104, 1977.
- SOVNER, R. & DIMASCIO. - Extrapyramidal syndromes and other neurological side effects of psychotropic drugs. In: LIPTON, M. A.; DIMASCIO, A.; KILLAM, K.F., eds., Psychopharmacology: a generation of progress, New York, Raven Press, 1978, p. 1021 - 31.
- STOLK, J.A. & RECH, R.H. - Enhanced stimulant effects of  $\alpha$ -amphetamine on the spontaneous locomotor activity of rats treated with reserpine. J. Pharmacol. Exp. Ther., 163: 75-83, 1968.
- STONE, W.E. - Systemic chemical convulsants and metabolic derangements. In: PURPURA, D.P.; PENRY, J.K., Experimental models in epilepsy, New York, Raven Press, 1972, p. 407-32.
- SVENSSON, T.H. - On the role of central noradrenaline in the regulation of motor activity and body temperature in the mouse. Naunyn - Schmiedeberg Arch. Pharmacol., 271: 111-20, 1971.
- SWINYARD, E.A. - Assay of antiepileptic drug activity in experimental animals: standard tests. In: International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics: anticonvulsant drugs New York, Raven Press, 1973, V.1, cap. 2, sec. 19, p. 47-63.

- TABAKOFF,B.; YANAI,J.; RITZMANN,R.F. - Brain noradrenergic systems as a prerequisite for developing tolerance to barbiturates. Science, 200: 449-51, 1978.
- TABERNER,P.V. - The anticonvulsant activity of ketamine in mice following the inhibition of GABA synthesis by mercapto - propionic acid. Brit. J. Pharmacol, 55: 276, 1975.
- TABERNER,P.V.; PEARCE,M.J.; WATKINS,J.C. - The inhibition of mouse glutamate de carboxylase by some structural analogues of L-glutamic acid. Biochem. Pharmacol. 26: 345-9, 1977.
- TAGASHIRA,E.; IZUMI, T.; YANAURA,S. - Experimental barbiturate dependence. Psychopharmacology, 57: 137-44, 1978.
- TARSY,D. & BALDESSARINI, R.J. - Pharmacologically - induced behavioral supersensitivity to apomorphine. Nature New Biol. , 245: 262-3, 1973.
- TARSY,D. & BALDESSARINI,R.J. - Behavioural supersensitivity to apomorphine following chronic treatment with drugs which interfere with the synaptic function of catecholamines. Neuro pharmacology, 13: 927-40, 1974.
- TEDESCHI,D.H. & SWINYARD,E.A. - Effects of anticonvulsant drugs on recovery time from tonic-clonic seizures in mice and rats J. Pharmacol. Exp. Ther., 124: 161-4, 1958.
- TENCKHOFF,H.; SHERRARD,D.J.; HICKMAN,R.O.; LADDA,R.L. - Acute diphenylhydantoin intoxication. Amer. J. Dis. Child., 116 : 422-5, 1968.



- THORNBURG, J.E. & MOORE, K.E. - Supersensitivity to dopaminergic agonists induced by haloperidol. In: BERNARD, B.K. ed., Ami nergic hypotheses of behavior: reality of cliché?. National Institute on Drug Abuse Research Monograph, 3, 1975.
- TOMAN, J.E.P. - Drugs effective in convulsive disorders. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. eds, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4<sup>th</sup> edition, London, MacMillan, 1970. p.204 - 36.
- TOWER, D.B. - Neurochemical aspects of pyridoxine - metabolism and function. Am. J. Clin. Nut., 4: 329-45, 1956.
- TOWER, D.B. GABA and seizures: clinical correlates in man. In: ROBERTS, E.; CHASE, T.N.; TOWER, R.B., eds., GABA in Nervous System Function, New York, Raven Press, 1976, p. 461-78.
- TREICHLER, F.R. & HALL, J.F. - The relationship between deprivation weight loss and several measures of activity. J. Comp. Physiol. Psychol., 55: 346-9, 1962.
- TRENDELENBURG, U. - Time-course of changes in sensitivity after denervation of the nictitating membrane of the spinal cat. J. Pharmacol. Exp. Ther., 142: 335-42, 1963<sup>a</sup>.
- TRENDELENBURG, U. - Supersensitivity and subsensitivity to sympathomimetic amines. Pharmacol. Rev., 15: 225-76, 1963<sup>b</sup>.
- TRENDELENBURG, U. - Mechanisms of supersensitivity to sympathomimetic amines. Pharmacol. Rev., 18: 629-640, 1966.
- TRENDELENBURG, U. & WEINER, N. - Sensitivity of nictitating membrane after various procedures and agents. J. Pharmacol. Exp. 136:152-61, 1962.

- TRENDELENBURG,U. & WEINER,N. - Sensitivity of nictitating membrane after various procedures and agents. J. Pharmacol.Exp. Ther., 136: 152-61, 1962.
- TUFIK,S.; LINDSEY,C.J.; CARLINI,E.A. - Does REM sleep deprivation induce a supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat brain? Pharmacology, 16: 98-105, 1978.
- UNGERSTEDT,U. - Stereotoxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. Acta Physiol. Scand. (Suppl.) 367: 1-48, 1971.
- UNGERSTEDT,U. - Functional dynamics of central monoamine pathways. In: SCHMITT,F.O. & WORDEN,F.G., eds.,The neurosciences third study program , Cambridge, M.M. Press,1974, p. 979-88.
- UNGERSTEDT,U.; LJUNGBERG,T.; HOFFER,B.; SIGGINS,G. - DOPAMINergic supersensitivity in the striatum. In: CALNE,D.; CHASE , E.N.; BARBEAU,V., eds., Dopaminergic mechanisms-Advances in Neurology , New York, Raven Press, 1975, v. 9, 57-65.
- VALLE,F.P. - Rat's performance on repeated tests in the open-field as a function of age. Psychon. Sci., 23: 333-5, 1971.
- VALLE,F.P. - Motivation. Teories and issues. Monterey, Brooks /Cole, 1975.
- WADA,J.A.; BALSAMO,E.; MELDRUM,B.S.; NAQUET,R. - Behavioural and electrographic effects of L-5 hydroxytryptophan and D,L-parachlorophenylalanine on epileptic senegalese baboon (Papio papio). Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.,33: 520-6, 1972.

- WAHLSTRÖM, G. & EKWALL, T. - Tolerance to hexobarbital and super sensitivity to pilocarpine, after chronic barbital treatment in the rat. Europ. J. Pharmacol., 38: 123-9, 1976.
- WALSH, R.N. & CUMMINS, R.A. - The open-field test: a critical review. Psychol. Bull., 86: 482-504, 1976.
- WARD, A.A. - The epileptic neuron: chronic foci in animals and man. In: JASPER, H.H.; WARD, A.A.; POPE, A., eds., Basis mechanisms of the epilepsies, Boston, Little Brown Co., 1969.
- WARD, A.A. & SCHMIDT, R.P. - Some properties of single epileptic neurons. Arch. Neurol., 5: 308, 1961.
- WENGER, G.R.; STITZEL, R.E., CRAIG, C.R. - The role of biogenic amines in the reserpine-induced alteration of minimal electroshock seizure thresholds in the mouse, Neuropharmacology, 12: 693-703, 1973.
- WESTFALL, D.P.; LEE, T.J.F.; STITZEL, R.E. - Morphological and biochemical changes in supersensitive smooth muscle. Fed. Proc. 34: 1985-9, 1975.
- WONG, P.T.P. - A behavioral field approach to general activity: sex differences and food deprivation in the rat. Anim. Learn. Behav., 7: 111-8, 1979.
- WOODBURY, D.M. & ESPLIN, D.W. - Neuropharmacology and neurochemistry of anticonvulsant drugs. Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis., 37: 24-56, 1959.
- WOODBURY, D.M. & FINGL, E. - Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A. The Pharmacological basis of Therapeutics, 5<sup>th</sup> edition, New York, Mac Millan, 1975, p. 201-26.

WOODBURY,D.M. & KEMP,J.W. - Pharmacology and mechanism of action of diphenylhydantoin. Psychiatr. Neurol. Neurochir., 74: 91-115, 1971.

WYATT,W.W. & BRIDGES,C.M., Jr. Statistics for the behavioral sciences. 1th edition, Boston, D.C. Heath and Co., 1967.

YAARI,Y.; PINCUS,J.H.; ARGOV,Z. - Depression of synaptic transmission by dyphenylhydantoin. Ann. Neurol., 1: 334-8, 1977.

ZABLOCKA,B. - Effects of autonomic agents, alone and in combination with antiepileptic drugs, on electroshock seizures in rats. Arch. Int. Pharmacodyn., 142: 533-8, 1963.

ZUCKERMANN,E.C. & GLASSER,G.H. - Activation of experimental epileptogenic foci. Arch. Neurol., 23: 358-64, 1970.